

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-517521  
(P2001-517521A)

(43) 公表日 平成13年10月9日 (2001. 10. 9)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース (参考)
A 6 1 B 3/11		A 6 1 B 3/10	A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 119 頁)

(21) 出願番号 特願2000-513500(P2000-513500)  
 (86) (22) 出願日 平成10年9月29日 (1998. 9. 29)  
 (85) 翻訳文提出日 平成12年3月30日 (2000. 3. 30)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 2 0 4 4 2  
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 1 6 3 5 3  
 (87) 国際公開日 平成11年4月8日 (1999. 4. 8)  
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 9 4 2 , 1 2 2  
 (32) 優先日 平成9年10月1日 (1997. 10. 1)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 アブライド スペクトラル イメージング  
リミテッド  
イスラエル国、ミグダル ハエメク  
10551、ビーオーボックス101  
 (72) 発明者 カビブ ダリオ  
イスラエル ティムラト 23840 ハプロ  
シュ 7  
 (72) 発明者 アデル ミカエル  
イスラエル ジクロン ヤーコブ 31900  
イーガル アロン 15  
 (74) 代理人 弁理士 鈴木 均

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼のスペクトル生物画像診断

(57) 【要約】

【課題】 健康な組織を侵さずに、眼病の早期発見及び診断、並びに、光の反射、散乱及び放射を使用して、高い空間解像度及びスペクトル解像度で、空間的組織、細胞及び組織の自然成分、構造、及び細胞小器官の分布及び定量化、組織の生命力、組織の代謝、組織の生存能力等の検出に使用され得る、眼のスペクトル生物画像診断に関するものである。

【解決手段】 眼組織の病理学的、生理学的、代謝及び健康に関連するスペクトルサインの画質を向上させるためのスペクトル生物画像診断方法であって、その方法は、(a) 任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程、(b) 虹彩を通して眼組織を光で照射し、光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程、及び(c) それぞれのピクセルを、そのスペクトルサインに従う色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供する工程からなる。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 眼組織のスペクトルサインの画質を向上させるためのスペクトル生物画像診断方法であって、該方法が以下の（a）～（c）の工程からなることを特徴とする、前記方法。

（a）任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；

（b）虹彩を通して眼組織を光で照射し、該光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；及び

（c）それぞれの該ピクセルを、そのスペクトルサインに従う色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供する工程。

【請求項2】 該スペクトル画像診断装置が、フィルタを基本とするスペクトル画像診断装置、単色光分光器を基本とするスペクトル画像診断装置、及び干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 工程（b）が、

（i）平行にする光学機器の構成装置を使用して、該眼の全てのピクセルから同時に入射光を収集する工程；

（i i）入射して平行にされた光を、幾つかの構成要素を有する干渉計装置を通過させ、その結果まず初めに該光は、該干渉計の内側を異なる方向に伝わる2つの可干渉性の光線に分割させられ、次いで該2つの可干渉性の光線は互いに干渉するために再統合して、射出する光光線を形成する工程；

（i i i）検出器構成要素の2次元のアレイを有する検出器上に、該射出する光光線を集束させる、集束する光学装置に、該射出する光光線を通過させる工程；

（i v）該干渉計装置の該構成要素の1又はそれ以上を回転又は移動させて、その結果該干渉計装置によって生じさせられた該2つの可干渉性の光線の間の光学路差が、全てのピクセルに対して同時に走査させられる工程；及び

(v) 記録装置を使用して、時間の関数として、該検出器の構成要素のそれぞれの信号を記録して、データのスペクトルキューブを形成させる工程を含有する、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 該光学装置が、眼底カメラ及び眼底検査鏡からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 光の該スペクトルが、眼組織から反射された光、眼組織から散乱された光、及び眼組織から放射された光からなる群から選択される光を表わす、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 眼組織から放射された光が、管理されたプローブ蛍光発光、管理されたプローブによって誘発される蛍光発光、及び自己蛍光発光からなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 眼組織を照射するのに使用される光が、可干渉性の光、白色光、濾過された光、紫外線光、及び狭い波長域を有する光からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】 該2次元のアレイが、ビデオレートCCD、冷却された高動力範囲のCCD、増強CCD、及び時間のゲートで制御された増強CCDからなる群から選択される、請求項3に記載の方法。

【請求項9】 該眼組織が、眼の網膜、網膜血管、網膜の乳頭、眼杯、眼の斑紋、中心窩、角膜、虹彩、神経繊維層、及び脈絡膜層からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】 該眼組織が、血管を含有しており、該方法が、血管に沿ってヘモグロビンの酸素添加量を検出し、写像するためのものである、請求項1に記載の方法。

【請求項11】 工程(c)が、予め決められた波長域を使用して赤ー緑ー青のカラー画像を計算する、数学的アルゴリズムを使用して行なわれる、請求項1に記載の方法。

【請求項12】 該スペクトルサイン、及びその結果としての色が、ヘモグロビン、シトクロム、酸化酵素、還元酵素、フラビン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸、コラーゲン、

エラスチン、及びメラニンからなる群から選択される物質によって影響を受ける、請求項1に記載の方法。

【請求項13】 眼組織のスペクトルサインの画質を向上させることが、動脈の画質を向上させる、静脈の画質を向上させる、ヘモグロビン濃度の画質を向上させる、及びヘモグロビンの酸素飽和量の画質を向上させることからなる群から選択される画質向上を含有する、請求項1に記載の方法。

【請求項14】 更に、空間登録及びスペクトル修正手順によって、眼組織の動きに対する空間及びスペクトル情報を修正する工程を含有する、請求項3に記載の方法。

【請求項15】 以下の(a)～(d)によって、患者の眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる工程からなる、患者の医学的状态を評価する方法。

(a) 任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；

(b) 虹彩を通して患者の眼組織を光で照射し、該光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；

(c) それぞれの該ピクセルを、そのスペクトルサインに従う色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供する工程；及び

(d) 該画像を使用して、患者の医学的状态を評価する工程。

【請求項16】 該医学的状态が、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、斑紋変性、CMV眼感染、網膜炎、脈絡膜虚血、急性区分脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、並びに、角膜及び虹彩問題からなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 眼組織を示す画像を表示する装置であって、該画像のそれぞれのピクセルが、それが誘導される組織成分のスペクトルサインによる、色又は強度を割り当てられ、それによって以下の(a)～(c)からなる眼組織のスペクトルサインの画質を向上させ、かつ該画像が、該光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見ること、及び眼組織のそれぞれのピクセルに対す

る光のスペクトルを得ること；更にはそれぞれの該ピクセルを、そのスペクトルサインによる色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供することによって実現させられる、前記装置。

(a) 任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置

；

(b) 虹彩を通して眼組織を光で照射するための照射源；及び

(c) 画像を表示するための画像表示装置。

【請求項18】 眼組織のある領域のスペクトルを得るための、スペクトル生物画像診断方法であって、該方法が以下の(a)～(c)の工程からなることを特徴とする、前記方法。

(a) 任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；

(b) 虹彩を通して眼組織を光で照射し、該光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；及び

(c) 該領域に関連するスペクトルを表示する工程。

【請求項19】 眼組織のスペクトルサインの画質を向上させるためのスペクトル生物画像診断方法であって、該方法が以下の(a)～(c)の工程からなることを特徴とする、前記方法。

(a) 任意には処理量の高いスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；

(b) 虹彩を通して眼組織を光で照射し、該光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；及び

(c) それぞれの該ピクセルを、予め決められたスペクトル範囲のそのスペクトルサインに従う色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供する工程。

【請求項20】 該スペクトル画像診断装置が、広帯域のフィルタを基本とするスペクトル画像診断装置、反相関関係に調和させられたフィルタを基本とす

るスペクトル画像診断装置、連続的な単色光分光照射を基本とするスペクトル画像診断装置、及び干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】 工程(b)が、

(i) 平行にする光学機器の構成装置を使用して、該眼の全てのピクセルから同時に入射光を収集する工程；

(i i) 入射して平行にされた光を、幾つかの構成要素を有する干渉計装置を通過させ、その結果まず初めに該光は、該干渉計の内側を異なる方向に伝わる2つの可干渉性の光線に分割させられ、次いで該2つの可干渉性の光線は互いに干渉するために再統合して、射出する光光線を形成する工程；

(i i i) 検出器構成要素の2次元のアレイを有する検出器上に、該射出する光光線を集束させる、集束する光学装置に該射出する光光線を通過させる工程；

(i v) 該干渉計装置の該構成要素の1又はそれ以上を回転又は移動させて、その結果該干渉計装置によって生じさせられた該2つの可干渉性の光線の間の光学路差が、全てのピクセルに対して同時に走査させられる工程；及び

(v) 記録装置を使用して、時間の関数として、該検出器の構成要素のそれぞれの信号を記録して、データのスペクトルキューブを形成させる工程を含有する、請求項20に記載の方法。

【請求項22】 該光学装置が、眼底カメラ及び眼底検査鏡からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項23】 光の該スペクトルが、眼組織から反射された光、眼組織から散乱された光、及び眼組織から放射された光からなる群から選択される光を表わす、請求項19に記載の方法。

【請求項24】 眼組織から放射された光が、管理されたプローブ蛍光発光、管理されたプローブによって誘発される蛍光発光、及び自己蛍光発光からなる群から選択される、請求項23に記載の方法。

【請求項25】 眼組織を照射するのに使用される光が、可干渉性の光、白色光、濾過された光、紫外線光、及び狭い波長域を有する光からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項26】 該2次元のアレイが、ビデオレートCCD、冷却された高動力範囲のCCD、増強CCD、及び時間のゲートで制御された増強CCDからなる群から選択される、請求項21に記載の方法。

【請求項27】 該眼組織が、眼の網膜、網膜血管、網膜の乳頭、眼杯、眼の斑紋、中心窩、角膜、虹彩、神経繊維層、及び脈絡膜層からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項28】 該眼組織が、血管を含有しており、該方法が、血管に沿ってヘモグロビンの酸素添加量を検出し、写像するためのものである、請求項19に記載の方法。

【請求項29】 工程(c)が、予め決められた波長域を使用して赤ー緑ー青のカラー画像を計算する、数学的アルゴリズムを使用して行なわれる、請求項19に記載の方法。

【請求項30】 工程(c)が、予め決められた波長域を使用して、グレースケールの画像を計算する、数学的アルゴリズムを使用して行なわれる、請求項19に記載の方法。

【請求項31】 該スペクトルサイン、及びその結果としての色が、ヘモグロビン、シトクロム、酸化酵素、還元酵素、フラビン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸、コラーゲン、エラスチン、及びメラニンからなる群から選択される物質によって影響を受ける、請求項19に記載の方法。

【請求項32】 眼組織のスペクトルサインの画質を向上させることが、動脈の画質を向上させる、静脈の画質を向上させる、ヘモグロビン濃度の画質を向上させる、及びヘモグロビンの酸素飽和量の画質を向上させることからなる群から選択される画質向上を含有する、請求項19に記載の方法。

【請求項33】 更に、空間登録及びスペクトル修正手順によって、眼組織の動きに対する空間及びスペクトル情報を修正する工程を含有する、請求項21に記載の方法。

【請求項34】 以下の(a)～(d)によって、患者の眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる工程からなる、患者の医学的状態を評価する方法。

(a) 任意には処理量の高いスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；

(b) 虹彩を通して患者の眼組織を光で照射し、該光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；

(c) それぞれの該ピクセルを、予め決められた波長範囲で、そのスペクトルサインに従う色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供する工程；及び

(d) 該画像を使用して、患者の医学的状态を評価する工程。

【請求項35】 該医学的状态が、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、斑紋変性、CMV眼感染、網膜炎、脈絡膜虚血、急性区分脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、並びに、角膜及び虹彩問題からなる群から選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項36】 眼組織を示す画像を表示する装置であって、該画像のそれぞれのピクセルが、それが誘導される組織成分のスペクトルサインによる、色又は強度を割り当てられ、それによって以下の(a)～(c)からなる眼組織のスペクトルサインの画質を向上させ、かつ該画像が、該光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見ること、及び眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得ること、及び更にはそれぞれの該ピクセルを、予め決められたスペクトル範囲で、そのスペクトルサインによる色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供することによって実現させられる、前記装置。

(a) 任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置；

(b) 虹彩を通して眼組織を光で照射するための照射源；及び

(c) 画像を表示するための画像表示装置。

【請求項37】 それぞれが異なるスペクトルサインであり、少なくとも2つの眼組織のスペクトルサインの画質を向上させるためのスペクトル生物画像診断方法であって、該方法が以下の(a)～(d)の工程からなる、前記方法。



(a) 任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；

(b) 虹彩を通して眼組織を光で照射し、該光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；

(c) 少なくとも2つの眼組織のそれぞれの異なるスペクトルサインを強調するスペクトルの範囲を選択する工程；及び

(d) 少なくとも2つの眼組織の異なるスペクトルサインの画質を向上させる画像を生じさせる工程。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (発明の分野)

本発明は、一般にはスペクトルの画像診断に関するものであり、より詳細には、健康な組織を侵さずに、眼病の早期発見及び診断、並びに、光の反射、散乱及び放射を使用して、高い空間解像度及びスペクトル解像度で、空間的組織、細胞及び組織の自然成分、構造、及び細胞小器官の分布及び定量化、組織の生命力、組織の代謝、組織の生存能力等の検出に使用され得る、眼のスペクトル生物画像診断に関するものである。

## 【0002】

## (背景技術)

分光計は、光を受け入れ、それを各成分の波長に分離（分散）させ、スペクトルを測定するために設計されている装置であり、スペクトルはその波長の関数としての光の強度である。画像診断分光計（以下本明細書中ではスペクトル画像診断装置（spectral imager）とも呼ばれる）は、情景から入射光を収集し、それらのそれぞれのピクセル又は画素のスペクトルを測定するものである。

分光学は、化学的な成分のスペクトルサインに基づいて、物質及び方法の特徴付けるために、科学及び工業において、何十年もの間使用されているよく知られている分析手段である。分光学の物理的な根拠は、物質との光の相互作用である。伝統的に、分光学は、スペクトル解像度は高いが、いかなる空間的な情報をも用いずに、波長の関数として、試料から放射され、伝達され、散乱され、又は、反射された光の強度の測定である。

それに反して、スペクトル画像診断は、高解像度分光学と高解像度画像診断（即ち、空間的な情報）との組み合わせである。これまでに眼に関して記載される最も近い研究は、高い空間的な解像度情報を得るが、例えば空間解像度が高い画像診断が1又は幾つかの別個の帯域フィルタを用いて行なわれる場合等の、限定されたスペクトル情報のみしか与えないもの（例えば、Patrick J. Saine及びMarshall E. Tylerの、眼病用の写真術、レチナー

ル写真術、血管造影法、及び電子画像診断の教本、Butterworth-H  
 einemann、著作権 1997年、ISBN0-7506-9793-8  
 72頁参照)か、又は、その代わりに、高いスペクトル解像度(例えば、完全  
 なスペクトル)を得るが、空間的な解像度においては、眼の少数の点又は試料全  
 体に渡って平均された少数に限定されるもの(例えば、Delori F. C.  
 及びPflibsen K. P. の、人間の眼底のスペクトル反射率(Spec  
 tral reflectance of the human ocular  
 fundus)、Applied Optics、第28巻、1061~10  
 77頁、1989年参照)のいずれか一方に関するものである。

### 【0003】

概念的に言うと、スペクトル画像診断装置は、(i)測定装置、及び(ii)  
 分析ソフトウェアからなる。測定装置は、測定で得られる所望の結果を抽出す  
 るのに最も適した較正手段、並びに、全ての光学器械の構成装置、電子回路及び  
 照明源等を含有している。分析ソフトウェアは、意味のある方法で重要な結果  
 を分析し、表示するのに必要な、全てのソフトウェア及び数学的アルゴリズム  
 を含有する。

スペクトル画像診断は、特徴的なスペクトル吸収特性を同定することによって  
 、地球及び他の惑星を研究する際に、重要な洞察力を与えるのに、遠隔探知の領  
 域で何十年にも渡って使用されている。しかしながら、遠隔探知スペクトル画像  
 診断装置(例えば、Landsat、AVIRIS)の費用が高いこと、その大  
 きさ及び配置のために、それらの使用が空中及び人工衛星による用途に限定され  
 ている(Maymon及びNeeck(1988年)の、Proceeding  
 s of SPIE—探知器における近年の進歩(Recent Advanc  
 es in Sensors)、遠隔探知のための放射測定及びデータ処理(R  
 adiometry and Data Processing for Re  
 mote Sensing)、第924巻、10~22頁;Dozier(19  
 88年)の、Proceedings of SPIE—探知器における近年の  
 進歩(Recent Advances in Sensors)、遠隔探知の  
 ための放射測定及びデータ処理(Radiometry and Data P

rocessing for Remote Sensing)、第924巻、23～30頁参照)。

スペクトル生物画像診断装置として考えられ得る3つの基本的なタイプのスペクトル分散方法がある：(i) スペクトルの回折格子及び／又はプリズム、(ii) スペクトルのフィルタ、及び(iii) 干渉計を使用した分光学。

#### 【0004】

例えばDILOR装置：(スペインのバルセロナで開かれたBIOSヨーロッパ'95の、SPIE Conference European Medical Optics Week での、Valisa等(1995年9月)の発表参照)等の、スリットタイプの画像診断分光計としても知られている、回折格子及び／又はプリズム(即ち、単色光分光器)を基本とする装置においては、CCD(荷電結合デバイス)アレー検出器(空間軸)のうちのたった1つの軸のみが、現実の画像データを与えるのに対して、第2の(スペクトル)軸は、波長の関数として回折格子によって分散させられている光の強度をサンプリングするのに使用される。装置はまた、第1の焦点平面にスリットを有しており、それによってピクセルの線にいかなる与えられた時間でも視野を限定する。それ故に、完全な画像は、線走査として文献で公知である方法において、CCDのスペクトル軸に対して並行な方向に、回折格子又は入ってくる光線を走査した後にだけ得られ得るのである。全測定が完了する前には、2次元の画像を視覚化することができないために、測定する前に、視野内からの関心のある所望の領域を選択する、及び／又は、装置の焦点、露光時間等を最適化するのが不可能である。地球の表面上を飛行している飛行機(又は人工衛星)が、固有走査機構を有する装置を提供しているので、回折格子を基本とするスペクトル画像は、遠隔探知用途で使用するのが一般的である。

#### 【0005】

たとえ装置の前段階の光学機器の構成装置が実際には同時にそれらの全てから入射光を収集するとしても、1つのフレームのピクセルの大部分は、いかなる与えられた時間でも測定されないので、スリットタイプの画像診断分光計は、重大な欠点を有しているということに更に注目すべきである。結果は、与えられたノ

イズに対するシグナルの比で、必要な情報を得るのに、相対的に長い測定時間が必要とされるか、若しくはノイズに対するシグナルの比（感度）が、与えられた時間に対して実質的に減少させられるかのいずれか一方である。更には、スリットタイプのスペクトル画像診断装置は、情景全体に必要な情報を収集するのに線走査を必要とし、それはその様にして得られた結果に対して不正確さを持ち込み得る。

フィルタを基本とするスペクトル分散法は、別々のフィルタと整調可能なフィルタとに更に分類され得る。これらのタイプの画像分光計においては、光学路に連続する狭いバンドフィルタを挿入することによってか、又は、AOTF又はLCTF（下記参照）を使用してバンドを電子的に走査することによって、ある時間に異なる波長で同時に情景の全てのピクセルに対して放射線を濾過することによって、スペクトル画像は造られる。

#### 【0006】

上記に記載される通り、回折格子を備えたスリットタイプの画像診断分光計と同様に、フィルタを基本とするスペクトル分散法を使用する間、放射線の大部分はいかなる与えられた時間でも拒絶されない。事実、測定される瞬間波長外の全ての光子は、拒絶されて、CCDに到達しないので、特定の波長での全画像の測定は可能である。

音響-光学的整調可能なフィルタ（AOTFs）及び液晶整調可能なフィルタ（LCTFs）等の整調可能なフィルタは、可動部分を持たず、それらが行なわれる装置のスペクトル範囲のいかなる特定の波長にも整調させられ得る。スペクトル画像診断に分散法として調製可能なフィルタを使用する1つの利点は、それらの無作為の波長のアクセスである、即ち機械的フィルタホイールを使用することなく、望んだ順序どおりに、幾つかの波長で画像の強度を測定することができることである。しかしながら、AOTFs及びLCTFsは、以下の欠点を有する：（i）このスペクトル範囲外に入る全ての他の放射線は、ブロックされなければならないと同時に、スペクトル範囲が限定されてしまうこと（典型的には、 $\lambda_{\text{out}} = 2 \lambda_{\text{in}}$ ）。（ii）温度に敏感であること、（iii）伝導率が低いこと、（iv）偏光に敏感であること、及び（v）AOTFsの場合、走査する

波長の間、画像を移動させる影響があること。

フィルタ及び整調可能なフィルタを基本とする装置の全てのこれらのタイプは、いかなる用途用のスペクトル画像診断においても、うまくまた何年にもわたって長くは使用されていない。これは、スペクトルの解像度、低い感度、及び使いやすくないこと、並びに、解釈及びデータの表示のための、ソフトウェアのアルゴリズムが非常に複雑であることでそれらが制限されるためである。

#### 【0007】

眼に適用される高解像度の画像診断と組み合わせた、高解像度の分光学を記載する文献は、本発明の発明者によっては発見されていない。

上記の点で利点を有する画像のスペクトル分析の方法及び装置が、Cabib等への米国特許第5, 539, 517号明細書に開示されており、それは本明細書中に完全に記載されていた如く、言及することによって組み入れられる。その目的は、画像の収集された入射光から利用可能な全ての情報をよりよく使用して、従来のスリット又はフィルタ型の画像診断分光計と比較して、必要とされるフレーム時間を実質的に減少させ、及び／又は、信号対騒音の比を実質的に高め、また線走査を必要としない、画像のスペクトル分析の方法及び装置を提供することである。

本発明によると、それぞれのピクセルのスペクトル強度を決定するために、情景の光学的画像を分析する方法が提供されるが、その方法は、情景からの入射光を収集し；予め定められた一組の、それぞれのピクセルから放射される光のスペクトル強度の一次結合に対応する、変調させられた光を出力する干渉計に、光を通過させ；干渉計から出力された光を検出器アレイ上に集束させ、独立しているが同時に、全てのピクセルに対して干渉計で生じさせられた光学路差(OPD)を走査し、かつ検出器アレイの出力を処理して（別々に全てのピクセルのインターフェログラム）、それらのそれぞれのピクセルのスペクトル強度を決定することによる。

この方法は、干渉計全体、干渉計内の構成要素、又は、入ってくる放射線の入射角を動かすことによって、インターフェログラムを造るために、OPDが変えられる、様々なタイプの干渉計を利用することによって、実施され得る。これら

のケース全てにおいて、スキャナーが干渉計の1つのスキャンを完成する場合も、情景の全てのピクセルに対するインターフェログラムは完成する。上記特徴に従う装置は、上記に記載される通りに干渉計を使用し、それ故に隙間又はスリットで収集されたエネルギーを制限しないか、若しくは狭いバンド干渉又は整調可能なフィルタで入ってくる波長を制限し、それによって実質的に装置の全体の処理量を増加させることによって、従来のスリットー及びフィルタ型の画像診断分光計とは異なる。

従って、干渉計を基本とする装置は、分析され得る情景の入射光から利用可能な全ての情報をよりよく利用し、それによって実質的に測定時間を減少させ、及び/又は、実質的に信号対一騒音の比（即ち、感度）の画質を向上させる。

#### 【0008】

例えば、John B. Wellman (1987年) 著、地球及び惑星の遠隔探知用の画像診断分光計 (Imaging Spectrometers for Terrestrial and Planetary Remote Sensing)、SPIE Proceedings、第750巻、140頁に記載されている、「ホイスクブルーム」設計を考えてみる。 $n$ を直線状のアレイ中の検出器の数とし、 $m \times m$ をフレーム中のピクセルの数とし、 $T$ をフレーム時間とする。アレイの全ての検出器に渡って合計される、1つのフレーム中のそれぞれのピクセルに費やされる合計時間は、 $nT/m^2$ である。米国特許第5, 539, 517号明細書に記載される発明による方法におけるものと同じ大きさのアレイ及び同じフレーム速度を使用することによって、特定のピクセル上の全ての検出器に渡って合計される費やされる合計時間は、同様の $nT/m^2$ である。

しかしながら、従来の回折格子方法では、波長の解像度がその範囲の $1/n$ であるために、与えられた時間に全ての検出器によって見られるエネルギーは、合計で $1/n$ のオーダーであるのに対して、米国特許第5, 539, 517号明細書に記載される発明による方法では、変調関数が、大きいOPD範囲に渡る平均が50%である振動関数（例えば、ファブリーーペローを用いた、低い技巧のエアリーの関数等の、シヌソイド（マイケルソン）又は同様の周期関数）であるた

めに、エネルギーは単位元のオーダーである。干渉計の教本に記載される Fellgett の利点（又は多様な利点）の標準的な処理に基づくと（例えば、Chamberlain（1979年）、干渉計分光学の原理（The principles of interferometric spectroscopy）、John Wiley 及び Sons、16～18頁及び263頁参照。）騒音のレベルが信号とは独立している（装置又は背景騒音が制限された状況）、騒音が制限されている場合には、 $n^{0.5}$  の因子によって、また、制限が信号の光子騒音によるものである場合には、狭いピークの波長での、スペクトルの範囲の平均信号に対する、特定の波長での信号の比の平方根によって向上させられる、測定信号一対一騒音の比を本発明による装置は有するということを示すことが可能である。

#### 【0009】

従って、米国特許第5, 539, 517号明細書に記載される発明による方法では、全ての必要とされるOPDsは、スペクトルを再現するのに必要とされる全ての情報を得るために、情景の全てのピクセルに対して同時に走査され、その結果スペクトルの情報が画像診断情報と同時に集められる。スペクトル生物画像診断装置は、画像中の空間分布及び組織が目的の化学的構成成分の間に、僅かな空間差が存在する、全ての用途において有用であるかもしれない。測定は、米国特許第5, 539, 517号明細書に記載される装置に取付けられる、光学的装置を実質的に使用することで行なわれ得、例えば直立型又は反転顕微鏡、蛍光顕微鏡、マクロレンズ、内視鏡、又は、眼底カメラ（fundus camera）等である。更には、光透過（明視野及び暗視野）、自己蛍光発光及び管理されたブルーの蛍光発光、光透過、散乱及び反射等の、標準的な実験方法を使用してもよい。

蛍光発光の測定は、いかなる標準のフィルタキューブ（バリアーフィルタ、励起フィルタ及び二色性の鏡からなる）を用いて行なってもよいし、又は、特定の用途には特注のフィルタキューブを用いて行なってもよい。但し、放射スペクトルは装置の感度のスペクトル範囲内でなくてはならない。

スペクトル生物画像診断はまた、暗視野及び位相差等の標準的な空間フィルタ



法や、更に偏光顕微鏡とすら組み合わせて使用してもよい。当然ながら、このような方法を使用した場合には、スペクトルの情報に対する影響を、測定されたスペクトル画像を正確に解釈するためには理解しなければならない。

#### 【0010】

接眼レンズ基底部からの可視光の反射は、探索のためや、眼科医による日常的な眼の診査のために、長年の間使用されている。それはまた、カメラフィルムの写真、及びコンピューターメモリーのデジタル画像の両方として、疾患及び治療のフォローのために、患者の眼の状態を記録するための基本である。

それに対して、基底部の異なる範囲からの光の反射のスペクトルの依存は、探索研究にのみ追いやられている。これらの事実に対する理由は、(i) 画像が、人間の脳によって、簡単に解釈され、比較され、記憶されるために、画像が人間にとって、情報を表わす非常に直接的な手段であること；(ii) スペクトルのデータは、まして直接的ではなく、即座には理解可能ではなく、かつ有用であるためには、それらが問題の組織の生物学的・生理学的特性に関連する前に、通常幾つかの層の数学処理を行わなければならないこと；及び(iii) 基底部からスペクトルデータを収集して分析するのに利用可能な入手可能な機器がこれではなく、それは探索又は臨床設定に使用しやすく、早く、また信頼がおけることである。

結果として、現在、多くの分野及び特に眼科学において、スペクトル情報を使用することは、画像診断技術よりも大きく遅れている。近年、イスラエルのMigdal Haemekにある、Applied Spectral Imaging社が、SPECTRACUBE技術を開発した。SPECTRACUBE技術は、干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置に基づくものであり、それ自体分光學と画像診断の両方の利点を使用するために、その2つを組み合わせている。それは、画像の全てのピクセルから同時にスペクトルデータを収集し、その結果適当な処理後に、研究された物体の重要な化学的組成（その生物学的・生理学的特性に関連する）が、写像されて、明視化され得る。

#### 【0011】

SPECTRACUBE技術は、蛍光発光放射を使用して、簡素化して、染色

体の異常の検出可能性を向上させる、スペクトル（色）の核型で使用された（E. Schroeck等著、人間の染色体の多色スペクトル核型（Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes）、Science、第273巻、494～497頁（1996年）；Marek Liyanage等著、ネズミの染色体の多色スペクトル核型（Multicolor spectral karyotyping of mouse chromosomes）、Nature Genetics、312～315頁（1996年）；Yuval Garini等著、スペクトル核型（Spectral Karyotyping）、Bioimaging 4、65～72頁（1996年）；Tim Veldman、Christine Vignon、Evelin Schrock、Janet D. Rowley及びThomas Ried著、多色スペクトル核型によって検出されるhaematological悪性腫瘍における隠れた染色体異常（Hidden chromosome abnormalities in haematological malignancies detected by multicolor spectral Karyotyping）、Nature Genetics、406～410頁（1997年4月）；Turid Knutsen、Tim Veldman、Hased Padilla-Nash、Evelin Schrock、Marek Liyanage及びThomas Ried著、スペクトル核型：色における染色体（Spectral Karyotyping: Chromosomes in Color）、Applied Cytogenetics、第23巻、第2号、26～32頁（1997年）；及びMichele Shuster、Ulrike Bockmuhl、Susanne M. Gollin著、SKYでの初期の経験：活動している細胞遺伝学技術者のための入門書（Early Experiences with SKY: A Primer for the Practicing Cytogenetic Technologist）、Applied Cytogenetics、第23巻、第2号、33～37頁（1997年）参照。）。。

## 【0012】

糖尿病網膜症は、多くの場合適時なレーザー治療で制御され得る、視覚的にひどい状態である可能性がある（Ferris（1993年）（論評）JAMA、第269巻、1290～1291頁参照）。眼科学の米国協会（American Academy of Ophthalmology）は、患者が、治療されるべき臨床状態を発現する場合の、検出のスクリーニングスケジュールを提案している（糖尿病網膜症：眼科学の米国協会の好ましい実施様式（American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns）、カリフォルニア州、サンフランシスコ：眼科学の米国協会の介護委員会の網膜枠の質（American Academy of Ophthalmology Quality of Care Committee Retinal Panel）、眼科学の米国協会、1989年）。

しかしながら、提案されたスクリーニングスケジュールは高価であり、人によっては、現在の高価なスクリーニングですら、患者が予定された検査の間に深刻な網膜症を時折発生してしまうために、充分ではない。これにかかわらず、このスクリーニングは効果的な費用であることが示されている（Javitt等著、眼科学、第96巻、255～264頁（1989年）参照）。この研究により、危険が大きい患者や小さい患者が、より効果的に明らかにされ得るならば、健康への配慮のフォローアップに、大金が節約され得るということが示されている。それ故に、正確さが高まり、糖尿病網膜症のためのスクリーニングの費用が減り得る方法であればいかなる方法も、臨床的な価値が高いであろう。

## 【0013】

現在、糖尿病網膜症に推奨されているスクリーニング評価としては、詳細な網膜の評価、及び選択された場合には、色網膜写真術等が挙げられる（糖尿病網膜症：眼科学の米国協会の好ましい実施様式（American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns）、カリフォルニア州、サンフランシスコ：眼科学の米国協会の介護委員会の網膜枠の質（American Academy of Op

hthalmology Quality of Care Committee Retinal Pane)、眼科学の米国協会、1989年)。網膜の蛍光発光血管造影法は、今日では日常的に行なわれているが、それは健康な組織を侵し、不快であり、時には死に至らせることもある。更には、蛍光発光血管造影法によって得られる更なる情報は、即座にレーザー治療を行なうと恩恵が得られ得る人なのか、得られない人なのか、患者を類別する手助けにはならない(Ferris(1993年)(論評)JAMA、第269巻、1290~1291頁参照)。

網膜への酸素の供給は、脈絡網循環及び網膜循環の両方によって提供される。脈絡網は、無血管の外側網膜で、光受容体のための酸素源として役に立っているのに対し、網膜循環は、内側の網膜の神経要素及び神経繊維に酸素を供給するのを維持するのに非常に重要な役割を担っている。網膜が多くの酸素を必要とするために、糖尿病網膜症、高血圧症、鎌状赤血球疾患、及び血管閉塞性疾患等に見られる、循環におけるいかなる交替によっても、機能障害及び拡張性の網膜組織が生じてしまう。

#### 【0014】

健康な組織を侵さないで行なわれる網膜血管内の血中の酸素飽和度の測定は、まず初めにHickham等によって提案された(Hickham等著、Circulation、第27巻、375頁(1963年)参照)。それは、網膜の乳頭(視神経が網膜に接続している領域のこと)を横切る網膜血管のために、2つの波長を使用する写真技術を使用する(560及び640nm)ものである。Pittman及びDulingの3つの波長を使用する方法に基づく、より進歩した研究方法が、Delori著、Applied Optics、第27巻、1113~1125頁(1988年)に示されている。

本発明は、一般にスペクトル画像診断の有用性を、また特には人間の眼底の様々な構造の生理学的な状態を分析するための新規な手段としての、SPECTRACUBE技術を示すことに関する第1の段階であり、眼に影響を及ぼす或る疾患の診断及び予知の正確性の画質を向上させるものである。

空間的に組織化された方法において生理学的に重要なデータを収集する能力、

その後の検索のためにそれらを貯蔵する能力、及び解釈しやすくするために画質が向上させられた画像モードでそれらを表示する能力は、眼科学に新しい視野を与える。

#### 【0015】

近年、眼底を分析するための光学的画像診断法及び装置は、重要な進歩をとげている。特に、コンピューターによる非常に複雑な画像の処理と、光学的な技術の統合が、ますます一般的になってきている。それは、それらが生体内の病状を明視化することや、それらに関連した構造及び機能又は機能不全を定量化するのに寄与するためである。加えて、それは時間を超えての比較を向上させ、情報の損失も防ぎ得る (William R. Freemanによって編集された、網膜疾患及び治療法の実用的な図解書 (Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy)、Raven press社発行、ニューヨーク、1993年、19頁参照)。眼底カメラと組み合わせたCCDカメラによるデジタル画像診断に加えて、現代的な装置としては、走査型レーザー検眼鏡 (SLO)、レーザーX線断層撮影法走査装置 (LTS) (William R. Freemanによって編集された、網膜疾患及び治療法の実用的な図解書 (Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy)、Raven press社発行、ニューヨーク、1993年、19頁参照)、視神経分析装置 (Patrick J. Saine及びMarshall E. Tylerによって編集された、眼病用写真術 (Ophthalmic Photography)、Butterworth-Heinemann社発行、1997年、269頁) 等が挙げられ、そのそれぞれは異なる独自の技術を使用している。

「共焦画像診断 (Confocal Imaging)」及び「間接画像診断 (Indirect Imaging)」方法等の、異なる画像診断方法もまた、眼底の異なる特徴を目立たせて強調するために、使用される (William R. Freemanによって編集された、網膜疾患及び治療法の実用的な図解書 (Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy)、Raven press社発行、ニューヨーク

、1993年、20及び21頁参照）。

【0016】

可視光線の特定の波長での画像診断、及び赤外線光の使用により、眼底の異なるタイプの情報を生じさせることもまた、よく知られている。これは、異なる波長は、様々な基底部層、解剖学的構造（網膜、脈絡網、血管、色素沈着上皮、強膜等）、及び異なる深さによって、様々に吸収され、散乱させられるためである（William R. Freemanによって編集された、網膜疾患及び治療法の実用的な図解書（Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy）、Raven press社発行、ニューヨーク、1993年、23頁、並びに、Patrick J. Saine及びMarshall E. Tylerによって編集された、眼病用写真術（Ophthalmic Photography）、Butterworth-Heinemann社発行、1997年、71～73頁参照；また米国特許出願第08/942,122号明細書参照、これは本明細書中に完全に記載されている。）

蛍光発光及びインドシアニン緑血管造影法は、血管、血流、及び関連した病理学の分析のために、眼科医によって使用される標準的な技術であり、眼病の診断及び治療に臨床的な情報を与える（Patrick J. Saine及びMarshall E. Tylerによって編集された、眼病用写真術（Ophthalmic Photography）、Butterworth-Heinemann社発行、1997年、261～263頁及び273～279頁、並びに、William R. Freemanによって編集された、網膜疾患及び治療法の実用的な図解書（Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy）、Raven press社発行、ニューヨーク、1993年、25～29頁参照）。これらの試験両方とも、蛍光発光染料を静脈内注射することを使用するが、それは血中を循環しており、また眼の脈管構造及び血流の証拠書類の提出が可能である。蛍光発光血管造影法（FA）は、網膜血管に使用されており、一方インドシアニン緑血管造影法（ICG）は、例えば脈絡網血管新生等の、脈絡網血管の画像診断に利点を有する（Pa

trick J. Saine及びMarshall E. Tylerによって編集された、眼病用写真術 (Ophthalmic Photography)、Butterworth-Heinemann社発行、1997年、264頁の図7～34)。

【0017】

FA及びICGの欠点は、それらが染料の注射を必要とし、それは時として危険であり、例えばヨウ素アレルギーのためのスクリーニングを受ける患者に必要であること、及び染料の作用が動的であるので、幾つかの画像は注射後2～60分の間に記録されなければならないことである。

血液は可視光線よりも赤外線光の吸収が悪いので、その結果、背部の層内、又は、後ろの血管内、又は、少量出血している特徴を投影するのにも有用である (Patrick J. Saine及びMarshall E. Tylerによって編集された、眼病用写真術 (Ophthalmic Photography)、Butterworth-Heinemann社発行、1997年、263頁、並びに、Elsner A E等による研究である、人間の眼底における網膜下構造の赤外線画像診断 (Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus)、Vision Res.、第36巻、第1号、191～205頁 (1996年1月) 参照)。

反射された白色光の基底部の画像診断の波長の依存性について、今日知られているにも関わらず、白色光の反射に基づく、脈絡網の深さで又は脈絡網の深さの近くで、脈絡網脈管構造及び他の特徴の画像診断に使用されている市販の装置は存在しない。

従って、眼に関連した疾患を、健康な組織を侵さずに早期発見及び診断するのに使用され得る、眼のスペクトル生物画像診断法を有することは非常に有利であろうことについて、広く認識される必要がある。

特に、白色光の反射からなる処理量の多いスペクトル画像診断装置を使用するか、又は、連続した単色光照射からなる反射画像診断を使用して、脈絡網の深さで又は脈絡網の深さの近くで、脈絡網血管及び同様の組織を高品質で画像診断可

能な方法及び装置を有することは非常に有利であろうことについて、広く認識される必要がある。処理量が多いことによる結果の中には、相当小さい大きさの装置を組み立てることができるし、その装置は相当高い速度で測定することができるので、その結果より効率的であり、それ故に大量に販売するのに適し得り、結果としてより低いコストになることがある。脈絡網画像診断の現在の方法に対して、本発明の他の重要な利点は、全身にわたる染料注入、並びに、臨床医がその検査を行なうのに、及び患者がそれを受けるのに、関連する全ての複雑なことを避けることである。

#### 【0018】

##### (発明の要約)

本発明によると、眼組織をスペクトル画像診断するための方法が提供され、それは健康な組織を侵さずに、眼に関連した疾患の早期発見及び診断、並びに、光の反射、散乱及び放射を使用して、高い空間解像度及びスペクトル解像度で、空間的組織、細胞及び組織の自然成分、構造、及び細胞小器官の分布及び定量化、組織の生命力、組織の代謝、組織の生存能力等の検出に使用され得る。

下記に記載される本発明の好ましい実施形態における更なる特徴によると、眼組織のスペクトルサインの画質を向上させるためのスペクトル生物画像診断方法が提供され、その方法は（a）任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；（b）虹彩を通して眼組織を光で照射し、光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；及び（c）それぞれのピクセルを、そのスペクトルサインに従う、例えば予め決められているスペクトル範囲で、色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供する工程からなる。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、スペクトル画像診断装置は、フィルタを基本とするスペクトル画像診断装置、単色光分光器を基本とするスペクトル画像診断装置（連続的な単色照射スペクトル画像診断を含む）、及び干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置からなる群から選択される。



## 【0019】

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、スペクトル画像診断装置は、広帯域のフィルタを基本とするスペクトル画像診断装置、反相関係に調和させられたフィルタを基本とするスペクトル画像診断装置、及び干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置からなる群から選択される、処理量の高いスペクトル画像診断装置である。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、工程（b）が、（i）平行にする光学機器の構成装置を使用して、眼の全てのピクセルから同時に入射光を収集する工程；（i i）入射して平行にされた光を、幾つかの構成要素を有する干渉計装置を通過させ、その結果まず初めに光は、干渉計の内側を異なる方向に伝わる2つの可干渉性の光線に分割させられ、次いで2つの可干渉性の光線は互いに干渉するために再統合して、射出する光光線を形成する工程；（i i i）検出器構成要素の2次元のアレイを有する検出器上に、射出する光光線を集束させる、集束する光学装置に、射出する光光線を通過させる工程；（i v）干渉計装置の構成要素の1又はそれ以上を回転又は移動させて（走査して）、その結果該干渉計装置によって生じさせられた2つの可干渉性の光線の間の光学路差が、全てのピクセルに対して同時に走査させられる工程；及び（v）記録装置を使用して、時間の関数として、検出器の構成要素のそれぞれの信号を記録して、データのスペクトルキューブを形成させる工程を含有する。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、光学装置は、眼底カメラ及び眼底検査鏡からなる群から選択される。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、光のスペクトルは、眼組織から反射された光、眼組織から散乱された光、及び眼組織から放射された光からなる群から選択される光を表わす。

## 【0020】

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、眼組織から放射された光は、管理されたプローブ蛍光発光、管理されたプローブによって誘発される蛍光発光、及び自己蛍光発光からなる群から選択される。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、眼組織を照射

するのに使用される光は、可干渉性の光、白色光、濾過された光、紫外線光、及び狭い波長域を有する光からなる群から選択される。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、2次元のアレイは、ビデオレートCCD、冷却された高動力範囲のCCD、増強CCD、及び時間のゲートで制御された増強CCDからなる群から選択される。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、眼組織は、眼の網膜、網膜血管、網膜の乳頭、眼杯、眼の斑紋、中心窩、角膜、虹彩、神経繊維層、及び脈絡膜層、若しくはそれらの組み合わせからなる群から選択される。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、眼組織が、血管を含有しており、該方法は、血管に沿ってヘモグロビンの酸素添加量を検出し、写像するためのものである。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、工程(c)は、予め決められた波長域を使用して赤-緑-青のカラー画像を計算する、数学的アルゴリズムを使用して行なわれる。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、工程(c)は、予め決められた波長域を使用してグレースケール画像を計算する、数学的アルゴリズムを使用して行なわれる。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、スペクトルサイン、及びその結果としての色は、ヘモグロビン、シトクロム、酸化酵素、還元酵素、フラビン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸、コラーゲン、エラスチン、及びメラニンからなる群から選択される物質によって影響を受ける。

#### 【0021】

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、眼組織のスペクトルサインの画質を向上させることが、動脈の画質を向上させる、静脈の画質を向上させる、ヘモグロビン濃度の画質を向上させる、及びヘモグロビンの酸素飽和量の画質を向上させることからなる群から選択される画質向上を含有する。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、方法は更に、空間登録及びスペクトル修正手順によって、眼組織の動きに対する空間及びスペ

クトル情報を修正する工程を含有する。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、以下の（a）～（d）によって、患者の眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる工程からなる、患者の医学的状态を評価する方法が提供されている：（a）任意にはスペクトル画像診断装置、例えば処理量の高いスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；（b）虹彩を通して患者の眼組織を光で照射し、光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；（c）それぞれのピクセルを、そのスペクトルサインに従う、例えば予め決められたスペクトル範囲で、色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供する工程；及び（d）画像を使用して、患者の医学的状态を評価する工程。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、医学的状态は、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、斑紋変性、CMV眼感染、網膜炎、脈絡膜虚血、急性区分脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、並びに、角膜及び虹彩問題からなる群から選択される。

#### 【0022】

本発明に更によると、眼組織を示す画像を表示する装置であって、画像のそれぞれのピクセルが、それが誘導される組織成分のスペクトルサインによる、色又は強度を割り当てられ、それによって以下の（a）～（c）からなる眼組織のスペクトルサインの画質を向上させ、かつ画像が、光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見ることが、及び眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得ること；更にはそれぞれのピクセルを、例えば予め決められたスペクトル範囲で、そのスペクトルサインによる色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供することによって実現せられる装置が提供される：（a）任意にはスペクトル画像診断装置、例えば処理量の高いスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置；（b）虹彩を通して眼組織を光で照射するための照射源；及び（c）画像を表示するための画像表示装置。

記載される好ましい実施形態におけるより更なる特徴によると、眼組織のある領域（画像のピクセル又は僅かのピクセルに対応する）のスペクトルを得るための、スペクトル生物画像診断方法であって、方法が以下の（a）～（c）の工程からなる：（a）任意にはスペクトル画像診断装置、例えば処理量の高いスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；（b）虹彩を通して眼組織を光で照射し、光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；及び（c）目的の領域に関連するスペクトル（単一のピクセルのスペクトル又は幾つかのピクセルの平均スペクトル）を表示する工程。しかしながら、眼の特定の領域のスペクトルは、得られたスペクトルが目的のスペクトルであるように、実施する人が目的の領域を正確に選択するのを可能にする上記方法を使用して、当該技術分野において知られている。

#### 【0023】

本発明に更によると、それぞれが異なるスペクトルサインであり、少なくとも2つの眼組織のスペクトルサインの画質を向上させるためのスペクトル生物画像診断方法が提供され、方法が以下の（a）～（d）の工程からなる：（a）任意にはスペクトル画像診断装置に接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；（b）虹彩を通して眼組織を光で照射し、光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；（c）少なくとも2つの眼組織のそれぞれの異なるスペクトルサインを強調するスペクトルを範囲を選択する工程；及び（d）少なくとも2つの眼組織の異なるスペクトルサインの画質を向上させる画像を生じさせる工程。

本発明は、高い空間解像度及びスペクトル解像度で特徴付けられる、その成分からなるスペクトルサインの画質を向上させる、眼の画像を提供することによって、現在知られている構成の欠点に首尾よく取り組むものである。

#### 【0024】

（好ましい実施形態の説明）

本発明は、健康な組織を侵さずに、眼の疾患の早期発見及び診断に使用され得

る、眼のスペクトル生物画像診断方法からなる。特に、本発明は、光の反射、散乱及び放射を使用して、高い空間解像度及びスペクトル解像度で、空間的組織、細胞及び組織の自然成分、構造、及び細胞小器官の分布及び定量化、組織の生命力、組織の代謝、組織の生存能力等の検出に使用され得る。

本発明による方法の原理及び操作は、図面及び添付の説明を参照すると、よりよく理解され得る。

詳細に本発明の少なくとも1つの実施形態を説明する前に、本発明は下記説明に記載される又は、図面に記載される構成要素の構造及び配置の詳細に、その用途を限定されるものではないことを理解すべきである。本発明は、他の実施形態が可能であるか、若しくは様々な方法で実施又は行なわれ得る。また、本明細書中で使用される表現及び用語は、説明の目的のためであり、限定されると見なされるべきではないということを理解すべきである。

本発明は、眼組織（例えば、眼底の組織、脈絡網組織等）のスペクトルサインの画質を向上させるための、スペクトル生物画像診断方法からなる。方法は、以下の方法の工程を実行することで、遂げられる。第1に、限定されるものではないが、任意にはスペクトル画像診断装置、例えば処理量の大きいスペクトル画像診断装置に接続されている、眼底検査鏡又は眼底カメラ等の眼診査用の光学装置が提供される。第2に、眼組織を虹彩を通して光で照射し、光学装置及びスペクトル画像診断装置を通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る。

第3に、それぞれのピクセルを、そのスペクトルサインに従って、例えば予め決められたスペクトル範囲で、色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供する。本明細書中で使用される用語スペクトル範囲もまた、単一の波長をさす。以下に更に記載される通り、異なる組織又は部位に対して、異なるスペクトル領域を使用することによって、眼の異なる部位又は組織を強調することも有利であることがしばしばある。

#### 【0025】

本発明による多くの実施形態では、スペクトル画像診断装置が、測定を行なうために使用され得る。適するスペクトル画像診断装置としては、例えば、フィル

タを基本とするスペクトル画像診断装置、単色光分光器（回折格子／プリズム）を基本とするスペクトル画像診断装置、及び／又は、干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置等が挙げられる。これらのスペクトル画像診断装置のそれぞれの操作及び構造上の利点及び欠点に関する説明は、上記の背景の欄、及び以下の実施例の欄に提供される。

しかしながら、本発明による実施形態の中には、処理量の高いスペクトル画像診断装置を用いた時だけ、効果的に実現され得るものがある（実施例5及び本明細書中の合理的なものを参照）。

明細書及び特許請求の範囲の欄に使用される通り、用語「処理量が大い」は、利用可能な光子を効率的に利用するための、スペクトル画像診断装置の能力を指す。それは、スペクトル情報を提供するために、下記の（i）及び（ii）の何れか一方を行なう必要がない、光学的光収集概念に基づいている：（i）多くの狭い帯フィルタを使用するスペクトル画像診断装置によって行なわれる様に、目的のスペクトル範囲のそれぞれの波長外の光子を濾過すること；（ii）スリットを制限することによって、回折格子又はプリズムを使用するスペクトル画像診断装置によって行なわれる様に、画像の狭い領域外のピクセルから生じる光を阻止すること。従って、本明細書中で使用される通り、用語は、画像診断装置の収集光学機器の構成装置が露光される光子の、少なくとも約30%、好ましくは少なくとも約40%、より好ましくは少なくとも約50%、最も好ましくは少なくとも約60%、理想的には約60%以上、例えば60%から理論値の100%を収集するために、スペクトル情報（例えば、広域帯フィルタ、反相関係フィルタ、干渉計）を提供する、画像診断装置の部分の能力を指すのである。

#### 【0026】

本発明による方法を実行する際に有用な処理量の大きいスペクトル画像診断装置の例は、下記の実施例の欄（実施例1参照）に提供されている。

本発明の好ましい実施形態によると、スペクトル画像診断装置は干渉計を含む。この場合は、上記工程（b）は、例えば、以下を含む：（i）平行にする光学機器の構成装置を使用して、眼の全てのピクセルから同時に入射光を収集する工程；（ii）入射して平行にされた光を、幾つかの構成要素を有する干渉計装置

を通過させ、その結果まず初めに光は、干渉計の内側を異なる方向に伝わる2つの可干渉性の光線に分割させられ、次いで2つの可干渉性の光線は互いに干渉するために再統合して、射出する光光線を形成する工程；(i i i) 検出器構成要素の2次元のアレイを有する検出器上に、射出する光光線を集束させる、集束する光学装置に、射出する光光線を通過させる工程；(i v) 干渉計装置の該構成要素の1又はそれ以上を回転又は移動させて（走査させて）、その結果干渉計装置によって生じさせられた2つの可干渉性の光線の間の光学路差が、全てのピクセルに対して同時に走査させられる工程；及び(v) 記録装置を使用して、時間の関数として、該検出器の構成要素のそれぞれの信号を記録して、データのスペクトルキューブを形成させる工程。

#### 【0027】

本発明の好ましい実施形態によると、2次元のアレイは、ビデオレートCCD、冷却された高動力範囲のCCD、増強CCD、及び時間のゲートで制御された増強CCDからなる群から選択される。

それが干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置又は他のスペクトル画像診断装置であるとする、眼組織のそれぞれのピクセルのスペクトルを誘導するために分析される光は、眼組織から反射された光、眼組織から散乱された光、及び／又は、眼組織から放射された光であり得る。眼組織から放射された光は、管理されたプローブ蛍光発光、管理されたプローブによって誘発される蛍光発光、及び／又は、眼組織の自己蛍光発光により得る。

特定の用途及びスペクトル画像診断装置に依存して、眼組織を照射するのに使用される光は、例えば、可干渉性の光（例えばレーザー）、白色光、濾過された光、紫外線光、及び狭い波長域を有する光（例えば、LEDで生成させられる光）である。

いかなる眼組織も、本発明の方法を使用して試験するのに適しており、限定されるものではないが、眼の網膜、網膜血管、網膜の乳頭、眼杯、眼の斑紋、中心窩、角膜、虹彩、神経繊維層、及び脈絡膜層等が挙げられる。多くの場合、眼組織は、血管を含有しており、方法は、血管、静脈及び／又は動脈に沿って、ヘモグロビンの酸素添加量及び／又は濃度を検出し、写像するために役に立つ。

上記工程（c）を行なうことは、多くの方法で成し遂げられ得るが、例えば、下記実施例2に記載されるアルゴリズムを使用することで行なわれる。しかしながら、好ましい実施形態において、工程（c）は、予め決められた波長域を使用して、赤－緑－青のカラー画像若しくはグレースケール（スケール）の画像を計算する、数学的アルゴリズムを使用して行なわれ、全て下記の実施例の欄で更に記載される通りである。従って、本明細書で使用される通り、用語「色」はまた、黒、灰色及び白も指すのである。

#### 【0028】

本発明の好ましい実施形態において、眼組織のスペクトルサイン、及びその結果としてのそれぞれのピクセルの色は、ヘモグロビン、シトクロム、酸化酵素、還元酵素、フラビン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸、コラーゲン、エラスチン、及びメラニン等の物質によって影響を受ける。それぞれのピクセルの色は、1又はそれ以上のこれらの物質の含有量及び濃度を表わすか、又はコラーゲン、エラスチン及びメラニンに対してを除いて、それらの酸化された（例えば酸素添加された、脱水素された）及び還元された（例えば水素添加された、脱酸素された）形体の間の比を表わす。

本発明によると、眼組織のスペクトルサインの画質を向上させることとしては、動脈及び静脈等の生理学的構造の画質を向上させること、及び／又は、ヘモグロビン濃度及び酸素飽和レベル等の生物学的物質のレベルの画質を向上させること等が挙げられ得り、それは、代謝及び／又は組織の生命力のレベルを示す。

本発明の他の好ましい実施形態によると、使用されるスペクトルイメージャーは、干渉計、及び空間登録及びスペクトル修正によって、眼組織の動きに対する空間及びスペクトル情報を修正する手順を行なうためのモジュールを含んでいる。他のイメージャーでは、当該技術分野においてよく知られている通りの、空間登録が、非常に必要な場合には使用され得る。分析された眼を機械的に及び／又は化学的に固定することにより、これらの手順が不要になる。

以下の実施例から明らかな通り、本発明による方法は、患者の医学的状态を評価するために使用され得る。医学的評価方法は、（a）～（c）の工程を含んで



おり、明細書の上記に記載されており、また更に記載される通り、実質的には、得られる画像を使用する医学的評価手順を含有する。医学的状态は、眼に影響を与えるいかなる状態でもあり得り、限定されるものではないが、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、斑紋変性、CMV眼感染（AIDS患者の巨細胞ウイルス性眼感染症）、網膜炎、脈絡膜虚血、急性区分脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、並びに、角膜及び虹彩問題等が挙げられる。

#### 【0029】

本発明に更によると、眼組織を示す画像を含む表示を生じさせるための装置が提供されており、画像のそれぞれのピクセルは、それが誘導される組織成分（空間解像度に依存する、画像のピクセルと等しい組織部分）のスペクトルサインによる、色又は強度を有し、それによって眼組織のスペクトルの画質が高まる。本明細書中で使用される通りの用語「表示」は、限定されるものではないが、写真、プリント、スクリーン表示、又は、モニター表示等のいかなる視覚的な表示をも指し、それはそれぞれカメラ、プリンター、スクリーン、及びモニター等によって実体化され得る。

従って、装置は、（a）任意にはスペクトルイメージャー、例えば処理量が大いスペクトルイメージャーに接続されている眼診査用の光学装置；（b）虹彩を通して眼組織を光で照射するための照射源；及び（c）画像を表示するための画像表示装置を含有する。画像は、光学装置及びスペクトルイメージャーを通して眼組織を見ること、及び眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得ること、及び更にはそれぞれのピクセルを、例えば予め決められたスペクトル範囲で、そのスペクトルサインによる色又は強度に帰属させて、それによって眼組織のスペクトルサインの画質を向上させる画像を提供することによって実現させられる。

#### 【0030】

本発明により更に従うと、眼組織のある領域（画像中のピクセル又は僅かのピクセルに対応する）のスペクトルを得るためのスペクトル生物画像診断方法が提供される。方法は、以下の方法の工程を実行することによって成し遂げられる。

第1に、限定されるものではないが、任意にはスペクトルイメージャーに接続

されている、眼底検査鏡又は眼底カメラ等の眼診査用の光学装置が提供される。

第2に、眼組織を虹彩を通して光で照射し、光学装置及びスペクトルイメージャーを通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る。

及び第3に、目的の領域と関連するスペクトル（単一のピクセルのスペクトル又は幾つかのピクセルの平均スペクトル）が表示される。

また、さらに本発明に従うと、それぞれが異なるスペクトルサインであり、少なくとも2つの眼組織のスペクトルサインの画質を向上させるためのスペクトル生物画像診断方法が提供される。方法は、（a）任意にはスペクトルイメージャーに接続されている眼診査用の光学装置を提供する工程；（b）虹彩を通して眼組織を光で照射し、該光学装置及びスペクトルイメージャーを通して眼組織を見て、かつ眼組織のそれぞれのピクセルに対する光のスペクトルを得る工程；（c）少なくとも2つの眼組織のそれぞれの異なるスペクトルサインを強調するスペクトルを範囲を選択する工程；及び（d）少なくとも2つの眼組織の異なるスペクトルサインの画質を向上させる画像を生じさせる工程によって成し遂げられる。この方法の適用性は、下記の実施例5で実証される。

ここで下記の実施例を参照するが、それは上記説明と共に、本発明を説明するものである。

#### 【0031】

##### 実施例1

##### 測定装置

図1は、米国特許第5,539,517号明細書に開示されている先行技術の画像診断分光計の主構成要素を表わすブロック図である。この画像診断分光計は、それが高いスペクトル解像度（波長に依存してCa. 4~14nm）及び高い空間解像度（Ca. 30/M $\mu$ m、式中Mは効果的な顕微鏡又は前光学機器の構成装置の倍率）を有する様に、本発明の方法を実行するのに非常に適して構成されている。

従って、図1の従来技術の画像診断分光計は、一般的には20で示される、収集光学装置；ブロック22によって示される通りの、1次元のスキャナー；プロ

ック24によって示される通りの、光学路差(OPD)発生装置又は干渉計；ブロック26によって示される通りの、1次元又は2次元の検出器アレイ；及びブロック28によって示される通りの、信号処理装置及び表示を含む。

装置20の中で非常に重要な構成要素は、OPD発生装置又は干渉計24であり、それは分析されるべき情景のそれぞれのピクセルから放射される光のスペクトル強度を直線的に組み合わせた、予め決められている一組に対応する、変調された光を出力する。干渉計の出力は、検出器アレイ26の上に集束させられる。

従って、全ての必要とされる光学的相異は、スペクトルを再構築するのに要求される情報全てを得るために、視野の全てのピクセルに対して同時に走査させられる。従って、情景の中の全てのピクセルのスペクトルは、画像診断情報と共に同時に収集され、それによってリアルタイムな方法で画像の分析が可能になる。

米国特許第5,539,517号明細書による装置は、非常に様々な配置で実施され得る。特には、使用される干渉計は、米国特許第5,539,517号明細書の関連する図に記載される通り、他の鏡と組み合わせられ得る。

従って、米国特許第5,539,517号明細書によると、代わりのタイプの干渉計を使用してもよい。これらとしては、(i) OPDが光を変調するために変えられる可動型干渉計、即ち走査された厚みを有する、ファブリーペローの干渉計；(ii) 光学的な収集装置及びスキャナーからの光線を受けて、その光線を2つの路に分割するビームスプリッターを含むマイケルソン型の干渉計；(iii) 引用されている米国特許(その図14参照)に更に記載される通りの、4つの鏡とビームスプリッターを有する干渉計等の、OPDが、入ってくる放射線の入射角に応じて変わる干渉計の中の、他の光学的手段と任意に組み合わせられる、Sagnac干渉計等が挙げられる。

#### 【0032】

図2は、OPDが、入ってくる放射線の入射角に応じて変わる、干渉計を利用する米国特許第5,539,517号明細書によって構築された画像診断分光計を表わす。光学軸に対して小さい角度で干渉計に入ってくる光線は、この角度に応じて実質的に直線状に変わるOPDを受ける。

図2の干渉計において、光学的収集装置31によって平行にさせられた後の、全てのピクセル中の源30からの放射線全ては、機械的スキャナ32によって走査させられる。次いで、光は第1の反射板34まで、次いで第2の反射板35まで、ビームスプリッター33を通過させられる。第2の反射板35は、ビームスプリッター33を通して、次いで集束レンズ36を通して、検出器37（例えばCCD）のアレイまで光を後ろに反射させるものである。この光線は、33によって、次いで第2の反射板35によって、そして最後には第1の反射板34によって反射させられる光線と干渉する。

1回の走査の終盤に、全てのピクセルは、全てのOPDによって測定され、それ故に情景のそれぞれのピクセルのスペクトルは、フーリエ変換によって再構築され得る。光学軸と平行な光線は補償され、光学軸に対してある角度（ $\theta$ ）のある光線は、ビームスプリッター33の厚み、その屈折率、及び角度 $\theta$ の関数であるOPDを受ける。OPDは、小さい角度の場合は $\theta$ に比例する。適当な反転をかけることによって、及び注意して簿記することによって、全てのピクセルのスペクトルは計算される。

図2の配置において、角度 $\beta$ （図2では $\beta = 45^\circ$ ）でビームスプリッターに入射する光線は、OPD=0で干渉計を通り抜けるのに対して、一般角 $\beta - \theta$ で入射する光線は、下記式によって与えられるOPDを受ける。

$$OPD(\beta, \theta, t, n) = t[(n^2 - \sin^2(\beta + \theta))^{0.5} - (n^2 - \sin^2(\beta - \theta))^{0.5} + 2\sin\beta\sin\theta] \quad (1)$$

（式中、 $\beta$ は、ビームスプリッター上での光線の入射角度である； $\theta$ は、中央の位置に対する、光学軸又は干渉計の回転軸からの光線の角距離である； $t$ は、ビームスプリッターの厚みである； $n$ は、ビームスプリッターの屈折率である。）

方程式1から、中央の位置に対する、正の角及び負の角の両方を走査することによって、全てのピクセルに対して、二重に隣接したインターフェログラムを得ることになり、それは、フェーズエラーを減らすのに役立ち、フーリエ変換計算により正確な結果を与える。走査する振幅は、到達される最大のOPDを決定し、それは測定のスペクトル解像度に関係する。角度工程の大きさは、装置が高感度である最も短い波長によって、順番に書き取られるOPD工程を決定する。事

実、試料標本抽出定理 (Chamberlain (1979年)、干渉計分光学の原理 (The principles of interferometric spectroscopy)、John Wiley及びSons、53～55頁参照。) によると、このOPD工程は、その装置が高感度である最も短い波長の半分よりも短くなければならない。

【0033】

考慮されるべき他のパラメーターは、マトリックス中の検出器構成要素の測定可能な大きさである。集束する光学機器の構成装置によって、構成要素は、直角関数を有するインターフェログラムを巻き込む効果を有する干渉計中の測定可能なOPDの範囲を定める。結果として、これは、短い波長での装置の感度を減らすことをもたらし、それは構成要素によって範囲を定められるOPDと等しい波長又はそれ以下の波長に対してゼロまで落ちる。この理由のために、変調用変成機能 (MTF) 条件を満たすこと、即ち干渉計中の検出器構成要素によって範囲が定められるOPDは、装置が感度が高い最も短い波長よりも小さくなければならないことを、確実にしなくてはならない。

従って、米国特許第5, 539, 517号明細書に開示される発明に従って構築された画像診断分光計は、視野中の全てのピクセルから来る光の強度を単に測定するだけでなく、予め決められた波長範囲のそれぞれのピクセルのスペクトルをも測定するのである。それらはまた、与えられた時間での視野のそれぞれのピクセルによって放射される全ての放射線をうまく利用して、それ故に上記に説明される通り、フレーム時間を大幅に減少させるのが可能であり、及び／又は、分光計の感度を大幅に増加させるのが可能である。この様な画像診断分光計は、様々なタイプの干渉計並びに光学的収集及び集束装置を含有し得り、それ故に医療診断及び治療、及び生物学的研究用途、並びに、地質調査及び農業調査のための遠隔探知等の、非常に様々な用途において使用され得る。

上記に述べられる通り、米国特許第5, 539, 517号明細書に開示される発明に従う画像診断分光計は、イスラエルのMigdal Haemek, Industrial Parkにある、Applied Spectral Imaging社によって開発され、SPECTRACUBEと本明細書中では呼ば

れている。

【0034】

任意に顕微鏡に接続されている、SPECTRACUBE装置は、本発明の染色体を分類するための方法を実行するために使用される。SPECTRACUBE装置は、下記表1に列挙されている、下記の特性又はより優れた特性を有している。

先行技術のSPECTRACUBE装置が、眼から空間的に組織されたスペクトルデータを獲得するために、本発明に従って使用された。

先行技術のSPECTRACUBE装置が、眼から空間的に組織されたスペクトルデータを獲得するために、本発明に従って使用された。しかしながら、いかなるスペクトルイメージャー、即ち、測定し、その後の検索及びその視野中に置かれている物体の全ての点で放射される光のスペクトルを分析するためにメモリー内に貯蔵する装置、例えばフィルタ（例えば、音響—光学的整調可能なフィルタ（AOTF）又は液晶整調可能なフィルタ（LCTF））、分散的な構成要素（例えば、回折格子又はプリズム）を基本とするスペクトルイメージャー、若しくは他のスペクトルデータ又は多域収集装置（例えば、Speicher R. M.、Ballard S. G. 及びWard C. D.（1996年）の、組み合わせの多床FISHによる人間の染色体の核型（Karyotyping human chromosomes by combinatorial multiflour FISH）、Nature genetics、第12巻、368～375頁の開示に従う装置）等が、必要とされるスペクトルデータを獲得するために使用され得ることが、認識されるであろう。それ故に、特定のタイプのスペクトルデータ収集装置や、特定のタイプのスペクトルイメージャーの使用に、本発明の概念を限定することを意図するものではない。

表1：

パラメーター	性能
空間解像度:	30/M $\mu$ m (M=効果的な顕微鏡又は前光学機器の構成装置の倍率)
視野:	15/Mミリメーター
感度:	20ミリラクス (100m秒の統合時間、より長い統合時間では $\sqrt{T}$ と直線的に増加する。)
スペクトル範囲:	400~1000nm
スペクトル解像度:	400nmでは4nm (800nmでは16nm)
獲得時間:	5~50秒、典型的には25秒
FFT処理時間:	20~180秒、典型的には60秒

## 【0035】

上記に述べられている通り、SPECTRACUBE装置は、例えばC一台又はF一台コネクタを用いて、いかなる顕微鏡又はマクロレンズにも取付けしやすく、測定中のいかなる配向にも耐え得る。加えて、装置は、他の拡大手段に、並びに、様々なタイプの内視鏡、及び眼底検査鏡及び眼底カメラ等のカメラに接続され得る。それ故に、様々な拡大及び照明されている、眼組織のスペクトル画像が得られ得る。

本発明による幾つかの用途では（実施例4参照）、処理量の大きいスペクトルイメージャーが必要とされる。

従って、フーリエ変換の干渉計使用法に基づく処理量の大きいスペクトルイメージャーの様々な可能な配置は、米国特許第5,539,517号明細書に記載されており、その中のSagnac干渉計に基づくイメージャーは、Applied Spectral Imaging社によって市販されており、SPECTRACUBE（登録商標）型SD200及び300として販売されている。SPECTRACUBE及び幾つかのその用途を記載する多くの他の刊行物が、最近3年間に発行されている（上記参照）。処理量が大きいスペクトルイメージャーを、反射され、伝達され、又は、放射された光を狭いバンドフィルタで濾過す

ることに基づくもの、又は、回折格子又はプリズムを用いてそれを分散させることに基づくもの等の他のタイプと区別する特徴は、前者のタイプでは、特には雑音の源がランダムであり、信号とは独立している場合や（フィルタ又は回折格子分光計に対する、フーリエ変換分光計に関する、R. J. Bell著、入門フーリエ変換分光計（Introductory Fourier Transform Spectroscopy）、Academic Press社発行、1972年、23～25頁、及びJ. Chamberlain著、干渉計分光学の原理（The Principles of Interferometric Spectroscopy）、John Wiley及びSons、1979年、305～306頁参照。）、光子のショット雑音制限がある場合に、測定に利用可能な光子をより効率的に使用できることである。

#### 【0036】

他の処理量の大きいフーリエ変換スペクトル画像診断装置は、STINGRAY 6000の商品名で、BioRad Laboratories社から配布されている。この装置は、E. Neil Lewis等著の、「赤外線焦点面アレイ検出器を使用するフーリエ変換分光計画像診断（Fourier Transform Spectroscopic Imaging Using an Infrared Focal-Plane Array Detector）」、Analytical Chemistry、第67巻、第19号（1995年10月1日）、3377～3381頁に記載されている。その組織病理学の用途は、Linda H. Kidder等著の、病理学のための手段としての赤外線分光法画像診断（Infrared Spectroscopic Imaging as a Tool for Pathology）、SPIE Proceedings、第3257号、178～186頁に記載されている。両方の文献とも、本明細書中に完全に記載されていた如く、言及することによって組み入れられている。

他のタイプの処理量の大きいスペクトルイメージャーは、米国特許第5,719,024号明細書に記載されており（尚、それは本明細書中に完全に記載されていた如く、言及することによって組み入れられている。）、それは広いスペク



トル適用範囲の適合した反相関係フィルタに関連する。

【0037】

米国特許出願第08/917,213号によって教示されている通り（尚、それは本明細書中に完全に記載されていた如く、言及することによって組み入れられている。）、他のタイプの処理量の大きいスペクトルイメージャーは、スペクトル伝達特性が、それぞれの特定の用途に適する予め決められている基準に従って選択される、異なる組の広域帯フィルタに基づいている。これらのフィルタが基づく技術は、例えば、干渉フィルタ、多層干渉フィルタ、狭いバンド及び広いバンドフィルタ、液晶フィルタ、音響-光学的整調可能なフィルタ、着色ガラス、カットオン、カットオフ、及びその他、並びにそれらの全ての組み合わせ等の、多くのタイプのものがあり得る。

1998年8月30日に出願された、米国特許出願第09/143,964号明細書（尚、それは本明細書中に完全に記載されていた如く、言及することによって組み入れられている。）は、回折格子によって分散と組み合わせられているLED源のアレイによる、試料の単色照射について教示している。

これらの処理量の大きいスペクトルイメージャーの全ては、米国特許出願第08/942,122号明細書及び同第09/143,964号明細書に記載される通りの、眼底カメラと組み合わせて、使用するのに適しているか、又は容易に適応させられる。

研究者が成功することなく、過去に網膜及び/又は眼底の単色画像診断のために、狭いバンドフィルタを使用することを試みたということが理解されるであろう。このような器械類の光子の拒絶が余りに高く、それぞれの波長での測定時間が、眼の動き及び他の実際的な圧迫により、意味のある結果が妥当な時間内に得られるのには余りに長すぎるものが推測される。原則としては、これらの困難性は、特別に設計されたアルゴリズム又は他の解決法を使用することで克服され得るが、それらが複雑であることや、開発時間等のために、遭遇した障壁は、このタイプの市販の器械類が今日利用可能ではないほど思わしくないものである。

いかなる場合にでも、この研究を行なうためには、SPECTRACUBE装置が、眼底カメラ（Zeiss Model RC-310）のCCD部分に搭

載され、組み合わされた装置は、光学路が実質的に水平になるように位置させられた。これは、患者が座って眼の診査を受けるのを容易にする。白色光源は、眼の照射のために使用され、反射した光は、収集され分析された。

#### 【0038】

##### 実施例2

##### スペクトル画像の表示及び分析

###### a. 一般論

上記に述べられている通り、スペクトル画像は、スペクトル情報を画像の空間組織と組み合わせる、データの3次元のアレ、 $I(x, y, \lambda)$ 、である。それ自体、スペクトル画像は、その寸法性のために、スペクトルキューブと呼ばれる一組のデータであり、それにより特徴を抽出し、別の方法で得るのが難しく、或る場合には不可能でさえある量を評価するのが可能になる。

分光学及びデジタル画像分析の両方とも、大量の文献によって扱われている公知の分野であるので（例えば、Jain（1989年）、デジタル画像処理の基礎（Fundamentals of Digital Image Processing）、Prentice-Hall International社発行参照）、下記の議論は主として、単一のデータの組、即ちスペクトルキューブ中に、分光情報と画像診断情報を組み合わせることの利点に焦点を当てるであろう。

スペクトルキューブの1つの可能性のあるタイプの分析は、スペクトルデータと空間データを別々に使用すること、即ちスペクトルデータにスペクトルのアルゴリズムを適用して、空間データに2次元の画像処理アルゴリズムを適用することである。

スペクトルのアルゴリズムのための例として、アルゴリズムは、参照のスペクトルと、全てのピクセルのスペクトル（即ち、類似性の写像）との間の類似性を計算し、それぞれのピクセルでの強度が「類似性」の程度に比例する、グレー（又は他の色）スケール画像（即ち、類似性の写像）が生じると考える。

次いで、このグレースケール画像は、所望の特徴及びパラメーターを抽出するために、画像処理及びコンピューター映像技術（例えば、画像の画質の向上、パ

ターン認識等)を使用して、更に分析され得る。

#### 【0039】

換言すると、類似性の写像は、参照のスペクトルに対して(予めライブラリーに記憶されているものであるか、又は、同じスペクトル画像又は他のスペクトル画像のピクセルに属するものの何れか一方)、スペクトル画像のそれぞれのピクセルのスペクトルの間の差の絶対値の積分を計算し、グレーレベル又は疑似色(黒及び白、又はカラー)の画像を表示することを必要とし、その中で明るいピクセルは、小さいスペクトル差に対応し、暗いピクセルは大きいスペクトル差に対応している、あるいはその逆である。

同様に、分類写像は、類似性の写像について記載されるのと同じ計算を行なうが、参照スペクトルとして幾つかのスペクトルを取り、幾つかの参照スペクトルの中の1つに最も類似する様に、その分類に従って、異なる予め決められている疑似色で表示される画像のそれぞれのピクセルを塗る。

分離できない操作に基づくスペクトル画像のアルゴリズム、即ち局所のスペクトル情報と近接するピクセル間の空間修正の両方を含むアルゴリズムを適用することも可能である(これらのアルゴリズムの1つは、下記に見られるであろう通り、基本的な成分分析である。))。

スペクトルキューブ(即ち、 $I(x, y, \lambda)$ )等の、いかなる3次元(3D)データ構造を扱う場合にも、自然に生じる基本的な要求の1つは、意味のある方法でそのデータ構造を明視化することである。例えば共焦顕微鏡によって得られる、地形データ $D(x, y, z)$ (式中、それぞれの点は、一般には3次元空間の異なる位置 $(x, y, z)$ での強度を表わす。)等の他のタイプの3Dデータとは異なり、スペクトル画像は、異なる波長で同じ2次元平面の強度(即ち、試料)を表わす一連の画像である。この理由のために、データのスペクトルキューブを見るための2つの最も直観的な方法は、画像平面(空間データ)を見るか、又は、3次元の山-谷表示の波長の関数として、1つのピクセル又は一組のピクセルの強度を見るか何れか一方である。一般的に、画像平面は単一の波長で測定された強度か、又は、全ての画像ピクセルでの、所望のスペクトル領域に渡って、スペクトル分析アルゴリズムを適用した後に生じるグレースケール画像の何

れか一方を表示するために使用され得る。スペクトル軸は、一般には、所望のピクセル（例えばスペクトルを平均する）の付近で行なわれる幾つかの空間操作で得られるスペクトルを表わすのに使用され得る。

#### 【0040】

例えば、簡単な単色カメラから得られ得る画像と同様の、グレースケール画像として、又は、重要な特徴を強調し写像するために1又はそれ以上の人工色を利用する多色画像として、スペクトル画像を表示することが可能である。この様なカメラはCCDアレイのスペクトル範囲（例えば、400nm～760nm）に渡って、光学的信号を単に積分するので、「等しい」単色CCDカメラ画像は、下記に示される通り、スペクトル軸に沿って積分することによって、3Dスペクトル画像データベースから計算され得る：

$$gray\_scale(x,y) = \int_{\lambda_2}^{\lambda_1} w(\lambda) \cdot I(x,y,\lambda) d\lambda \quad (2)$$

方程式2において、 $w(\lambda)$ は、様々なグレースケール画像を計算する際に、最大の屈折率を提供する一般的な重量対応関数であり、全ては幾つかのスペクトル範囲に渡って適当に重量を測られたスペクトル画像の積分に基づいている。例えば、三刺激対応関数がそれぞれ赤（R）、緑（G）及び青（B）に対応する、3つの異なる重量関数  $\{w_r(\lambda), w_g(\lambda), w_b(\lambda)\}$  を有する、方程式（2）を評価することによって、従来のRGBカラー画像を表示することが可能である。また意味のある従来とは異なるカラー画像を表示することも可能で、その中では重量関数はRGBとは異なる。図3は、この単純なアルゴリズムの能力の例を表わす。目的のスペクトルの内側に分布させられる、ガウス関数である  $\{w_r, w_g, w_b\}$  を選択すると考えると、この場合に表示される得られる疑似色画像は、重量関数に対応するスペクトル領域のデータのみを強調し、よりこれらの3つの範囲におけるスペクトル差がより鮮明に検出されうる。

#### 【0041】

##### b. 点操作

点操作は、単一のピクセル上で行なわれるものであると定義される（即ち、或る時間に1つのピクセル以上を含まない。）。例えば、グレースケール画像にお

いて、点操作は、予め決められている変換関数に従って、それぞれのピクセルの強度（強度関数）を、他の強度に写像するものであり得る。このタイプの変換の特定のケースは、それぞれのピクセルの強度を定数と掛け合わせることである。

点操作の概念はまた、スペクトル画像にまで広げられ得る：ここではそれぞれのピクセルは、それ自身の強度関数（スペクトル）、即ち  $n$  次元のベクトル  $V_1(\lambda)$ ； $\lambda \in [\lambda_1, \lambda_n]$  を有している。スペクトル画像に適用される点操作は、下記の変換関数に従って、スカラ（即ち、強度値）にそれぞれのピクセルのスペクトルを写像するものとして定義され得る：

$$v_2 = g(V_1(\lambda)); \lambda \in [\lambda_1, \lambda_n] \quad (3)$$

方程式3に従ってグレースケール画像を造ることが、このタイプの点操作の一例である。より一般的なケースでは、点操作は下記の変換関数に従って、それぞれのピクセルのスペクトル（ベクトル）を他のベクトルに写像する。

$$V_2(l) = g(V_1(\lambda)); l \in [1, N], \lambda \in [\lambda_1, \lambda_n] \quad (4) \quad (N \leq n)$$

このケースでは、スペクトル画像は、他のスペクトル画像に変換される。

ここで、異なるスペクトル画像の対応するピクセル間の操作を含むところまで、点操作の定義を広げることができる。このタイプのアルゴリズムの重要な例は、光学密度分析である。光学密度は、透過スペクトルよりも高い動力範囲で分光器によって研究される物体の領域を強調し、グラフ表示するために使用される。光学密度は、対数操作により透過に関係しており、それ故に常に正の関数である。光学密度と測定されたスペクトルとの間の関係は、下記ランベルトベールの法則によって与えられる：

$$OD(\lambda) = -\log_{10} \frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)} = -\log_{10} \tau(\lambda) \quad (5)$$

（式中、 $OD(\lambda)$  は、波長の関数としての光学密度であり、 $I(\lambda)$  は、測定されたスペクトルであり、 $I_0(\lambda)$  は、測定された参照スペクトルであり、 $\tau(\lambda)$  は、試料のスペクトル透過率である。）方程式5は、全ての波長に対する、全てのピクセルに対して計算される。尚  $I_0(\lambda)$  は、 $(i)$   $OD$  が計算されるのと同じスペクトルキューブのピクセル； $(i, i)$  第2のキューブにある対応

するピクセル；及び（i i i）ライブラリーからのスペクトルから選択される。

#### 【0042】

光学密度は、測定する装置のスペクトル対応にも、又はCCD検出器の不均等性の何れにも依存しないことに注目すべきである。このアルゴリズムは、それらの吸収係数及び試料の厚みが知られている場合に、相対濃度を、また或る場合には、試料の吸収体の絶対濃度を写像するのに有用である。従って、特許請求の範囲の欄に使用される通り、用語「レベル」はまた、用語「量」、「相対量」、「絶対濃度」、及び「相対濃度」をも指す、ということに注目すべきである。

更なる例として、例えば：（i）足し算、引き算、掛け算、割り算及びそれらの組み合わせ等の演算関数によって、与えられたスペクトルを、スペクトル画像中のそれぞれのピクセルのスペクトルに適用して、新しいスペクトルキューブを生じさせる。その中ではそれぞれのピクセルの得られたスペクトルは、合計、差、生成比又は第1のキューブのそれぞれのスペクトルと選択されたスペクトルとの間の組み合わせである；及び（i i）上記に記載される通りの演算関数によって、スペクトル画像のそれぞれのピクセルのスペクトルに与えられたスカラを適用すること等の、様々な一次結合分析等が挙げられる。

この様な一次結合は、例えば、1つのピクセルのスペクトル、又は好ましくはバックグラウンド領域に位置させられている幾つか又は全てのピクセルの平均スペクトルが、他のピクセル（バックグラウンドではない）のそれぞれのスペクトルから引き算される、バックグラウンド引き算に；及び試料分析の前に測定されたスペクトルが、スペクトル画像のそれぞれのピクセルのスペクトルに分割するのに使用される較正手順に使用され得る。

他の例としては、比率画像計算法、及びグレーレベル画像としての表示等が挙げられる。このアルゴリズムは、スペクトル画像の全てのピクセルに対する、2つの異なる波長での強度間の比率を計算し、それに応じて、明るめ又は暗めの人工色にそれぞれのピクセルを塗る。例えば、それは、スペクトル的に感度が高い物質の分布を表示するために、高い比率に対してはピクセルを明るく塗り、低い比率（即ち、その反対）に対しては暗く塗る。

#### 【0043】

## c. 空間-スペクトルを組み合わせた操作

上記に述べられている全てのスペクトル画像分析方法において、アルゴリズムは、スペクトルデータに単独に適用されている。スペクトル的に処理されたデータを画像として表示するのに重要なことは、大部分が品質であり、それによりユーザーに有用な画像を提供する。しかしながら、用途によっては、スペクトル画像に固有の空間-スペクトル関係を利用するアルゴリズムを適用することによって、更により意味のある方法で、利用可能な画像診断データを使用することも可能である。空間-スペクトル操作は、殆どの有力なタイプのスペクトル画像分析アルゴリズムを表わす。例として、下記の状況を考える：

試料は、蛍光物質とは異なる $k$ で染色されている $k$ セル型を含有する（本明細書中の用語「セル」は、生物学的な細胞、及びまた「器械の視野の領域」としての両方で使用される。）。それぞれの蛍光物質は、独特の蛍光放射スペクトルを有しており、 $k$ セル型のたった1つにのみ結合する。 $k$ セル型のそれぞれの1つに対して、セル当たりの平均蛍光強度を見出すことが重要である。この仕事を達成するためには、下記の手順が使用され得る：（i）画像中のそれぞれのピクセルを、そのスペクトルに従って、 $k+1$ （ $k$ セル型+バックグラウンド）の分類の1つに属する様に分類する；（ii）画像を様々なセルのタイプに分けて、それぞれのタイプからセルの数を数える；及び（iii）それぞれの分類によって与えられる蛍光発光エネルギーを合計して、対応する分類からセルの合計数で割る。

## 【0044】

この手順は、スペクトルデータ及び空間データの両方を使用する。関連するスペクトルデータは、特徴的なセルスペクトル（即ち、スペクトルの「サイン」）の形体を取るのに対して、空間データは、様々なタイプのセル（即ち、セルの小塊）についてのデータからなり、その多くは眼と同様と思われる。このタイプの状況にとって理想的なタイプの測定は、スペクトル画像である。上記状況において、セルは、それらの特徴的なスペクトルサインによって識別され得る。従って、適する点操作は、それぞれのピクセルが $k+1$ の値の1つに割り当てられる、合成画像を生じさせるために行なわれるであろう。異なるセル型の蛍光発光放射

スペクトルは、 $s_i(\lambda)$  ;  $i=1, 2, \dots, k$ 、即ち  $\lambda \in [\lambda_1, \lambda_n]$  であることが知られており、それぞれのピクセル  $(x, y)$  で測定されるスペクトルは、 $s_{x,y}(\lambda)$ 、即ち  $\lambda \in [\lambda_1, \lambda_n]$  であるとすれば、次いで以下のアルゴリズムが、可能な分類方法である（上記工程1）：

$e^2_i$  を、セル型  $i$  に付いた蛍光物質の公知のスペクトルから測定されるスペクトルの偏差とする。次いで、最小二乗法の「距離」の定義に合わせることで、下記のように書くことができる：

$$e_i^2 = \sum_{\lambda \in R_i} (s(\lambda) - s_i(\lambda))^2 \quad (6)$$

（式中、 $R_i$  は、目的のスペクトルの領域である。）次いで、画像中のそれぞれの点 [ピクセル  $(x, y)$ ] は、下記の基準を使用して、 $k+1$  の分類のうちの1つに分類され得る：

点  $(x,y) \in$  分類  $k+1$   $e^2_i >$  全ての  $i \in [1,k]$   
 に対する限界の場合に対して、(7)  
 点  $(x,y) \in$  分類  $\rho$   $e^2_i <$  限界の場合、及び  $\rho$  は最小の  $[e^2_i] = e^2_\rho$   
 になる値である。

#### 【0045】

上記工程  $i$  i 及び  $i$  i i（画像区分及び平均蛍光発光強度の計算）は、ここで方程式6及び7に記載されるアルゴリズムに従って、生じた合成画像について標準的なコンピューター視覚操作を使用すると簡単である。

他の接近手段は、 $k$  で知られている蛍光発光スペクトル、 $s_i(\lambda)$  ;  $i=1, 2, \dots, k$  の一次結合として、それぞれのピクセルで測定されるスペクトル  $s_{x,y}(\lambda)$  を表わすことである。この場合には、以下を解く、係数ベクトル  $C = [c_1, c_2, \dots, c_k]$  を見出すであろう：

$$F = \min_{\lambda \in R_i} \sum (s(\lambda) - \hat{s}(\lambda))^2 \quad (8)$$

$$\text{ここで } \hat{s}(\lambda) = \sum_{i=1}^k c_i \cdot s_i(\lambda)$$

$dF/dc_i = 0$  で ;  $i=1, 2, \dots, k$ （即ち、 $F$  を最小にする  $c_i$  の値を見つける）を解くことによって、行列式



$$C = A^{-1}B \quad (9)$$

(式中、Aは、下記要素(10)を有するk次元の正方行列であり、

$$a_{m,n} = \left[ \sum_{\lambda \in R_i} s_m(\lambda) \cdot s_n(\lambda) \right] \quad (10)$$

Bは、下記の通り定義されるベクトルである。)

$$b_n = \left[ \sum_{\lambda \in R_i} s_m(\lambda) \cdot s(\lambda) \right], \quad m, n = 1, 2, \dots, k \quad (11)$$

演算操作が、与えられたピクセルの、又は、ライブラリーからの2又はそれ以上のスペクトルキューブ及び／又はスペクトルに、同様に適応され得る。例えば、データの2つのスペクトルキューブを平均する目的で、得られる第3のデータのスペクトルキューブを得るために、第1のデータのスペクトルキューブ及び第2のデータのスペクトルキューブに属する一対の対応するピクセルの、対応する波長との間に、演算操作を適用することを例えば考えると、時間は、追跡調査、スペクトルの正規化等を変える。

【0046】

多くの場合には、スペクトル画像に存在する物体は、化学的な組成及び／又は構造が互いに或る程度異なる。共分散又は相関マトリクスを生じさせることによる、主成分分析を使用することで、これらの小さい差異が高められる。

分散マトリクスを使用する、主成分分析に関する簡単な記載が、下記に与えられている。主成分分析に関する更なる詳細のために、読者は、Martens及びNaes著(1989年)、多変量校正(Multivariate Calibration)、John Wiley及びSons、英国、並びに、Esbensen等編集(1994年)、多変量分析—実際。CAMOとしてコンピューターの手助けを受けたモデリング及びアンスクランブラーのユーザーガイド(Multivariate analysis in practice. Computer-aided modeling as CAMO, and the Unscramblers User's guide)、トロン

ヘイム、ノルウェーを参照する。

【0047】

この様に、波長 $\lambda_i$  ( $i = 1, \dots, N$ )での画像のピクセルの強度は、長さがピクセル $q$ の数と等しいベクトルであるところでは考えられる。これらのベクトルが $N$ 個あるので、測定全ての波長に対する1つ、これらのベクトルは、 $q$ 行、 $N$ 列有する行列 $B'$ 中に配列され得る：

$$B' = \begin{matrix} & \text{波長の数} \\ & B'_{11} \quad \dots \quad B'_{1N} \\ \text{ピクセルの数} & \begin{matrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} \\ & B'_{q1} \quad \dots \quad B'_{qN} \end{matrix} \quad (12)$$

行列 $B'$ のそれぞれの列に対して、下記の通り、平均が定義される：

$$M_i = \frac{1}{q} \sum_{q=1}^q B'_{ji}; i = 1 \dots N \quad (13)$$

及び第2の正規化された行列 $B$ は、下記の通り定義される：

$$B = \begin{matrix} & \text{波長の数} \\ & B'_{11}/M_1 \quad \dots \quad B'_{1N}/M_N \\ \text{ピクセルの数} & \begin{matrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} \\ & B'_{q1}/M_1 \quad \dots \quad B'_{qN}/M_N \end{matrix} \quad (14)$$

共分散行列 $C$ は、行列 $B$ ： $C = N \times N$ の次元の $B^T \cdot B$ と、定義される。 $C$ は、対角行列にされ、固有ベクトル及び固有値は、 $C \cdot V_i = \mu_i \cdot V_i$ （式中、 $V_i$ は $N$ 直交単位ベクトルであり、 $\mu_i$ は $i$ 番目の単位ベクトル $V_i$ の方向に、分散を示す固有値である。）によって関連づけられている。一般に、最も少ない成分は、ピクセルの関数として、最も高いばらつきを示す。

生成物 $B \cdot V_i$  ( $i = 1, \dots, N$ )は、直交基底の要素上のスペクトル画像の投影であり、黒及び白い画像として別々に表示され得る。これらの画像は、特徴が或る波長で濾過された規則的な黒及び白い画像からは明らかではないことを示している。

## 【0048】

## 実施例3

## 動く物体のスペクトル画像診断

本発明によると、好ましくは干渉計を基本とするスペクトルイメージャーによって収集される、眼のスペクトル画像が提供される。

測定を行なうために、干渉計を基本とするスペクトルイメージャーは、カメラ又はビデオカメラのスナップ写真と比較して、かなり長い時間である、c a. 5秒から60秒まで変わる時間の間、検査される物体の幾つかのフレームを収集しなくてはならないので、眼等の、動く物体のスペクトル画像診断は、物体の画像が不鮮明になったり、その中のそれぞれのピクセルのスペクトルを計算するために使用されるアルゴリズムが中断してしまうことになる。

実際に、米国特許第5, 539, 517号明細書に開示されている装置を使用する間、最もよい結果のためには、検査されている物体は実質的に静止していることを確実にすべきである。

## 【0049】

これは、実際は、Schroeck等著、人間の染色体の多色スペクトル核型(Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes)、Science、第273巻、494～497頁(1996年)に開示されている通り、スペクトル画像診断が、染色体の色核型及び色バンドに使用される場合等の、多くの用途におけるケースである。しかしながら、他の用途において、動く物体のスペクトル画像診断は必要とされる。これは、例えば検査される物体が、生物(例えば、人間の眼又はそれらの特定の領域又は組織)の器官である場合のケースである。

その器官が静止しているものではない、活動している器官のスペクトル画像を測定する試みは、人工産物が生じ、歪んでいるか又は特にノイズのあるスペクトル画像診断データを生じるであろう。フィルタ又は回折格子を基本とするスペクトルイメージャーを使用して、このような画像が得られる場合には、空間画像登録手順が、最もよい結果のためには必要とされるであろう。それにも関わらず、これらのスペクトルイメージャーは、背景の欄に記載される通り制限を受けるので

、あまり好ましくない。

それに反して、この様な画像は、他のスペクトル画像診断装置と比較して多くの利点を有し、空間登録だけではなくスペクトル修正も必要とされる、干渉計を基本とするスペクトルイメージャーによって得られるべきである。

1997年5月12日に出願された、PCT/US97/08153号明細書（尚、それは本明細書中に完全に記載されていた如く、言及することによって組み入れられている。）は干渉計を基本とするスペクトル画像診断のための、空間登録及びスペクトル修正について教示している。

#### 【0050】

米国特許第5, 539, 517号明細書及び下記の他の刊行物は、スペクトル画像診断装置及び方法について教示しており、その中で、検査される物体の表面からの光は、干渉計を通過した、光学的隙間又は視野レンズによって収集され、その中で、2つの可干渉性の光線に分けられ、次いで検出器の表面が物体の表面の本当の画像を表わす様に、検出器構成要素の表面を有する、2次元の検出器アレイ装置（例えば、可視範囲へのUV中のCCD）上に、光学機器の構成要素を集束することによって、それは集束させられる：例えば、(i)、Schroek等著、人間の染色体の多色スペクトル核型（Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes）、Science、第273巻、494～497頁（1996年）；(ii) Malik等著、量的細胞学のためのフーリエ変換多ピクセル分光法（Fourier transform multipixel spectroscopy for quantitative cytology）、J. of Microscopy、第182巻、133～140頁（1996年）；(iii) Malik及びDishi著（1995年）、黒色腫ガンのALAで媒介されたPDT：新規なスペクトル画像診断装置によって測定される光増感剤の相互作用（ALA mediated PDT of melanoma tumors: light-sensitizer interactions determined by a novel spectral imaging system）、ガンの治療及び検出のための光学的方法に関する議事録：光

力学治療における機構及び技術IV (Proceedings of optical methods for tumor treatment and detection: Mechanisms and techniques in photodynamic therapy IV)、1995年2月4～5日、カリフォルニア州サンホセ、SPIE、第2392巻、152～158頁；(iii) Malik等著(1994年)、画像診断と分光学を組み合わせる新規なスペクトル画像診断装置—生物学への応用 (A novel spectral imaging system combining spectroscopy with imaging—application for biology)、生物医学における光学及び画像診断技術に関する議事録 (Proceedings of optical and imaging techniques in biomedicine)、1994年9月8～9日、フランスのリール、SPIE、第2329巻、180～184頁；(iv) Malik等著(1996年)、フーリエ変換多ピクセル分光法及び単一の黒色腫細胞におけるフォトポルフィリンのスペクトル画像診断 (Fourier transform multipix spectroscopy and spectral imaging of photoporphyrin in single melanoma cells)、Photochemistry and photobiology、第63巻、608～614頁；及び(v) Soenksen等著(1996年)、去勢されていないネズミの脳における、画像診断酸素濃度計としての、新規な生物画像診断装置の使用法 (Use of novel bio-imaging system as an imaging oximeter in intact rat brain)、ガン及び他の疾患を診断するためのレーザー及び光分光計における発展に関する議事録III (Proceedings of advances in laser and light spectroscopy to diagnose cancer and other diseases III)、1996年1月29～30日、カリフォルニア州サンホセ、SPIE、第2679巻、182～189頁。

## 【0051】

検出器アレイの多くの連続するフレームから得られる様に、検出器アレイのそれぞれ及び全ての検出器の構成要素からの信号が記録されると同時に、干渉計が、検出器のフレームとの同期化で走査させられる。

干渉計のそれぞれの位置では、検出器の構成要素がその対応する画素（ピクセル）を見る、2つの分割された光線との間の光学路差（OPD）が、公知の方法で走査の終盤に変わるので、それぞれのピクセルのために収集された信号は、その特定のピクセルのための光学路差（OPD）の関数としての、光の強度である、インターフェログラムと呼ばれる関数を形成する。干渉計の速度は一定であるので、CCDのフレーム時間は一定であり、OPDは干渉計の角張った位置に比例する。尚、OPD試料は等間隔に置かれている。

よく知られているフーリエ変換分光法に関する技術によると、このインターフェログラム関数に適用される数学的なフーリエ変換操作により、スペクトルが、即ち問題のピクセルによって放射される全ての波長の光の強度が生じる。

インターフェログラム関数は、物体の表面の全てのピクセルに対して知られているので、この様にして収集された全てのインターフェログラムに対してフーリエ変換を適用することによって、スペクトルは計算されて、その中の全てのピクセルに対して知られ得る。

## 【0052】

米国特許第5, 539, 517号明細書は、スペクトル画像診断装置及び方法に関する幾つかの実施形態を教示しており、それぞれは、物体のスペクトル画像を測定し得る。尚、その中で使用されるタイプの干渉計において、装置は互いに異なる。

一般的に、たとえ干渉計が、干渉計走査のいかなる1つの場所で使用されていても、OPDは、軸上の光線及び軸外光線では異なり、その結果として、OPDは同じフレーム中のピクセルからピクセルまで異なることは、よく知られている。

例えば、John Chamberlain 著、干渉計分光学の原理（The principles of interferometric spect

ros copy)、John Wiley及びSons、1979年、220頁、方程式8.3及び8.4bによって説明されている通り、マイケルソン型の干渉計においてOPDは、以下の方程式に従って変わる：

$$(15) \quad OPD = \frac{\lambda/2}{(1 - \cos\alpha)}$$

(式中、 $\lambda$ は光の波長であり、 $\alpha$ は軸上の光線と軸外の光線との間の角度である。)

方程式15によると、特定のピクセルに依存するOPDは、比較的低い。事実、方程式2において、 $\alpha$ は小さい角度であるので、用語 $(1 - \cos\alpha)$ は、ゆっくりと $\alpha^2$ として変わる。

#### 【0053】

しかしながら、図2に示されるもの等の、3角形の干渉計において、OPDはより速く変わる。即ち米国特許第5,539,517号明細書の第13欄の方程式31に示される通り、水平方向に光線の入射角の射影と（水平方向に画像の中心からの対応するピクセルの距離の射影に等しい）、直線的に変わる。

この事実は、干渉計を基本とするスペクトルイメージャーにとって、2つの重要な結果を有する。

第1に、全てのピクセル及び全ての検出器フレームに対して、OPDの跡をつけなければならない、その結果走査の終盤で、フーリエ変換アルゴリズムによって、スペクトルを再構築することが可能である。これは、(i)全てのフレームに対する干渉計の位置、及び(ii)画像中のピクセルの位置を知ることによってなされる。

第2に、測定の間検査される物体は動くのが当然であり、様々なフレームの空間登録が失われ、それぞれのフレーム中のそれぞれのピクセルの実際のOPDは、物体が静止している場合とは異なる。従って、測定の間その動きを無視しながら、その物体のスペクトル画像が計算される場合、例えばいくらかの又は全てのスペクトル範囲に渡って定義されている赤-緑-青(RGB)関数によって、収集されたデータを使用して、物体は表示され、次いで(i)画像は、測定の間空間登録を失うために、不鮮明に見えるであろう。また、(ii)計算されたスペ

クトルは、フーリエ変換の正しくない（即ち、登録されていない）OPDを使用するために、非常にノイズが多く、矛盾が見られるであろう。

【0054】

動く物体のスペクトル画像を得るために使用され得る、干渉計を基本とするスペクトル画像診断のための、空間登録及びスペクトル修正の方法の記載に向ける前に、静止した物体の測定に対する従来技術の方法を記載する。

従って、静止した物体の測定は、下記工程を含有する。

第1に、スペクトル画像診断装置は、検査される物体に関して、調整されて、焦点を合わせられる。

第2に、干渉計は、CCDによって物体のフレームを連続して、獲得しかつ貯蔵しながら、等間隔を置いたOPD工程で走査させられる。

第3に、データを、物体の画像の全てのピクセルに対するインターフェログラム関数に、整理する（例えば、ソフトウェアによって）。

第4に、別個の測定可能な組のデータである測定データを、理論的に連続したインターフェログラム関数の代わりに使用し得る様に、データを調整するために、ウインドウ又はアポディゼーション（Chamberlain（1979年）、干渉計分光学の原理（The principles of interferometric spectroscopy）、John Wiley及びSons、131頁、並びに、以下のページ参照。）と呼ばれる、幾つかのよく知られている処理工程を行なうのが好ましい。

第5に、それぞれのインターフェログラムに対するデータの数、挿入された点を多く有するスペクトルを与えるために、また高速フーリエ変換アルゴリズム（Chamberlain（1979年）、干渉計分光学の原理（The principles of interferometric spectroscopy）、John Wiley及びSons、311頁、並びに、以下のページ参照。）を使用するために、もともとのデータ数の中の2つの力を等しくする点の数に満たされる様な、「ゼロ挿入（Zero filling）」手順を、典型的に行なう。

第6に、複雑な（実際及び想像上の部分）フーリエ変換を、それぞれのインタ



ーフェログラムに対して高速フーリエ変換を適用することによって、計算する。  
その代わりに、幾分好ましくはないが、まっすぐなフーリエ変換アルゴリズムを適用する。後者の場合では、「ゼロ挿入」は必要ではない。

第7に、全てのピクセルのスペクトルを、以下の様にして得られる複雑な関数のモジュール（長さ）として計算する。尚、関数は、OPD、波数 $\sigma$ 、次いで波長の逆数： $\sigma = 1/\lambda$ に対して、結合したパラメーターの別個の値に対して定義される。

#### 【0055】

高速フーリエ変換アルゴリズムは、非常にかなり計算時間を短くするが、それは、OPDが等間隔を置いている場合、及びインターフェログラムが定義される点の数が、2つの力に等しい場合にのみ、使用され得る。この理由のために、まっすぐなフーリエ変換アルゴリズムは、一般的には使用されない。

動く物体のスペクトル画像を得るために使用され得る、干渉計を基本とするスペクトル画像診断のための空間登録及びスペクトル修正の方法を以下に記載する。

下記の記載は、無作為又は作為的な動きで、イメージャーの視界の線と実質的に垂直な平面上で、精密にまた直線的に動く物体に関する。換言すると、スペクトルイメージャーを通して見られる通り、その部分全てがそれらの形状及び大きさ、並びにそれらの相対距離を保つ様な方法で物体は動く。

この様に、平面を変えることなく（即ち、物体が焦点に残る様に、器械に近づいたり、又は遠ざかったりすることなく）、無作為方向に精密に動く物体の場合、本発明の方法による測定工程は、下記の通りである。

第1に、スペクトル画像診断装置は、検査される物体に対して調整されて、焦点を合わせられる。

第2に、干渉計は、CCDによって物体のフレームを連続して、獲得しかつ貯蔵しながら、CCDフレームとの同期化で、一定速度で走査させられる。しかしながら、上記従来技術の記載と反して、物体が動くことによって、得られたOPD工程は、上記に記載される通り、本質的には等間隔ではない。連続的なOPD間の差異は、ここでは無作為である：それは、干渉計の動きと物体の動きとが組

み合わされた結果であり、それは干渉計の位置及び速度に対して、物体の瞬間の位置及び速度に依存して、増加したり又は減少したりし、それは負（データ点から次へOPDを減少させることを意味する）でさえあり得るし、また動きが視野よりも大きい場合や、又は、動きが前の位置へ即座に戻って視野よりも大きい突然の移動である場合には、データ点は全て失われてしまい得る。OPD軸の或る領域では、データ点は密になり、他ではそれらはまばらであろう。

#### 【0056】

第3に、データを、画像の全てのピクセルに対するインターフェログラム関数に、整理する（例えば、ソフトウェアによって）。しかしながら、ここでは簿記は、より複雑である。この工程を成し遂げるために、まず初めに、参照として取られるフレームに関して、測定される全てのフレームの空間移動ベクトルを見つけないといけない。この様にして、それぞれのフレーム中の全てのピクセルに対する実際のOPDが見つけれ得る。これは、本発明による方法の非常に重要な工程であるので、下記により詳細に記載する。

第4に、別個の測定可能な一組のデータである測定データを、理論的に連続したインターフェログラム関数の代わりに使用し得る様に、データを調整するために、ウインドウ又はアポディゼーションと呼ばれる、幾つかのよく知られている処理工程を行なうのが好ましい。

第5に、ここで、方法は2つの代わりの支流に別れる。第1によると、それぞれのピクセルの測定されたインターフェログラムは、更には挿入されず、その対応するフーリエ変換を計算するためにまっすぐなフーリエ変換アルゴリズムと共に使用されるであろう、それに対して、第2によると、それぞれのピクセルの測定されたインターフェログラムは、等間隔のOPD値を達成するために挿入され、そのフーリエ変換を計算するために高速フーリエ変換アルゴリズムと共に使用されるであろう。それぞれの代わりのものは、利点及び欠点を有する。速度は、後者ではより速いが、挿入が間違いを引き起こすので、データの信頼性は前者の方が高い。

第6に、それぞれのピクセルに対する複雑な（実際及び想像上の部分）フーリエ変換を、上記第5の工程でなされる代わりの選択に依存して、それぞれのイン

ターフェログラムに対して、まっすぐ又は高速フーリエ変換を適用することによって、計算する。

第7に、全てのピクセルのスペクトルを、以下の様にして得られる複雑な関数のモジュール（長さ）として計算する。尚、関数は、OPD、波数 $\sigma$ に対して、結合したパラメーターの別個の値に定義される。

#### 【0057】

フーリエ変換の理論、及び測定されたインターフェログラムから出発する、実際の物理的スペクトルに対する近似値として数学的スペクトルを計算する数学的工程についての、更なる詳細のために、読者は、Chamberlain (1979年)、干渉計分光学の原理 (The principles of interferometric spectroscopy)、John Wiley 及び Sons 等の教本を参照する。尚、これは本明細書中に完全に記載されている如く、言及することによって組み入れられる。

Chamberlain (1979年) の第2、4、5及び6章の幾つかの最重要点の中に、以下のフーリエ変換操作の基本とそれに関する考察が、記載されている。関数  $f(k)$  とそのフーリエ変換  $F(x)$  との間のフーリエ積分関係が、31頁に示されている。原則として、 $f(k)$  及び  $F(x)$  は、それらの変り得る連続関数であるが、実際にはそれらは別個の値として常に知られており、その結果フーリエ積分は、55頁に示される通り、無限合計によって近似されるのである。次いで、無限の合計は、57頁に示される通り、測定可能な合計で代用される。電磁放射線の場合の完全で実際の干渉関数は、96頁及び104頁に示される通り導かれる。物理的スペクトルと数学的スペクトルとの間の関係は、127頁に示されており、サンプリング及び相の間違いの修正の理論は、6.7～6.11節に示されている。最後に、高速フーリエ変換アルゴリズムは、第10章に詳細に書かれており、別個の間隔が全て等しい場合にのみ操作するように示されているが、この操作はまっすぐなフーリエ変換よりも速い。

#### 【0058】

上記に記載される方法の第3工程は、多くの代わりの方奉でも成し遂げられ得ることを、当業者であれば理解するであろう。これらの代わりの方法の1つが、

下記に挙げられる。

第1に、フレームの1つは、参照フレームとして定義される。原則として、どのフレームが参照として選択されるかは重要ではない。しかしながら、実際には、一組の移動ベクトルに対しておおよそ中央に置かれているフレームを選択するのがよりよく、その結果選択されたフレームと全ての他のフレームとの間の全部の空間的重なりが、最大にされる。この様に、参照フレームを選択することは、測定されるそれぞれのフレームに対して、移動ベクトルを見出すのを助ける。

第2に、第1のフレームと参照フレームとの間の強度における差異である、減法画像が表示される。

第3に、強度の差異を常に表示しながら、第1のフレームは、表示されている減法画像が実質的にどこでもゼロになるか又は実質的に特徴を持たない位置が見つけれられるまで、左右及び上下方向に少しずつ動かされる。この理想的な場合においては、その中で動きは完全に精密であり、減法画像は、重なりの中の全てのピクセルでゼロと等しい。しかしながら、実際には、僅かなパターンが常に存在し、次いで最もよい位置は、このパターンが強度の点で最小にされる位置である。経験から、空間登録が僅か足らないと2つのフレーム間の差異を強調し、それ故にそれが検出され易いので、眼で実質的にゼロの位置を見つけることは極めて簡単であることが判った。この手順は、様々な公知のアルゴリズムを使用して、自動的に行なわれ得る。例えば、Anil K. Jain著(1989年)、デジタル画像処理の基礎(Fundamentals of digital image processing)、Prentice-Hall International and system sciences、science、400~402頁参照。しかしながら、フレームに載せられたフリッジが存在するために、フレームを自動的に空間登録する前に、フリッジ抑制アルゴリズムを使用するのが好ましい。

第4に、第1のフレームに対する移動ベクトルが記録される。

第5に、手順は、測定の全ての更なるフレームに対して、繰り返される。

そして最後に、位置に対するOPD依存性を知って(それは全ての干渉計に対して特定の依存である。)、全てのフレーム中の全てのピクセルに対するOPD

ベクトルを、計算して貯蔵する。

#### 【0059】

測定の間生じ得る問題、及び最終の結果に影響を与える問題は、物体の動きの振幅に殆どが関係している。この方法が有用であるためには、動きの振幅は、余り大きすぎないのが好ましい。特には、幾つかの可能性のある問題が生じ得る。

第1に、インターフェログラムの全域は、多分見つからず、挿入するのを非常に困難にする（挿入する場合）。

第2に、インターフェログラムの中央の位置が、完全に見つからない場合は、フーリエ変換を計算することができない。

そして最後に、検査される物体が動くために、実際のOPD工程が（動きに対する修正の後）、ナイキスト条件（器械の感度の最も短い波長の2分の1）よりも大きい場合は、見せ掛けの結果が導かれ得る。

#### 【0060】

それにもかかわらず、矯正的な行為が引き受けられ得り、それらの内の幾つかを下記に列挙する。

第1に、中央の位置が存在する場合、インターフェログラムの中央を見つけることは通常容易である。この場合に、インターフェログラムが非対称である場合は、その片側のデータ点は、他方に反映されて、この過程で穴が埋められる。

第2に、必要とされるスペクトル解像度及び測定時間と適合する、最も小さいOPD工程を取る。これは再び、インターフェログラム中に大きな穴を許さない傾向を有するであろう。

第3に、干渉計の走査を2回又は3回繰り返し、次いであたかも1回の測定で測定されたように、データを結合する。従って、OPDが、1回の走査では見つからない場合には、機会は（無作為な動きに対して）、それが他の走査で見つからないであろうことである。

第4に、フレーム中のOPDが一方向にのみ変わる（例えば、水平）干渉計において、及び物体の動きが一方向のみである場合は（例えば、人間の眼は優先的に不随意な水平の動きを表示する。）、器械が光学軸の周りを回転させられるの

を確かにする、その結果OPD勾配は物体の動きの方向に垂直である。この様に  
して、動きはフレームの空間登録のみに影響を与え、インターフェログラムは、  
殆ど影響を受けずにとどまり、エラーに対する1つの源をかなり減らす。

第5に、特徴のない物体の場合、全てのピクセルがどんな場合でも等しいので  
、動きは著しく影響を与えないであろうと考えられる。

そして最後に、下記の区別がなされるべきである：(i) 平面上を精密にかつ  
直線的に動く物体、即ちその部分全部がそれらの形及び大きさを保ち、そしてそ  
れらの相対距離を、スペクトル画像診断装置を通して見られる様に、一定にする  
様に物体は動く、及び(ii) その部分全部がそれらの形及び大きさを保つが、  
その部分の相対距離は、時間毎に変わり得る様な、平面上を直線的に動く物体。明  
らかに、前者の場合は、後者よりも単純である。加えて、一旦許容可能な解決方  
法が前者に見つげられると、後者は一般的には、それぞれの1つは別々に精密に  
動くが、互いに対して動き得る個々の域に物体を分けて、次いで個々の域に、前  
者の場合の解決法を適用することによって、解決され得る。

#### 【0061】

本明細書中の上記に記載される考察は、或るタイプの動きに対しては、特に  
精密な直線の動き（無作為若しくは作為的の両方）に対しては、確かであるとい  
うことに注目すべきである。しかしながら、本明細書の上記に記載される考察の  
幾つかは、他のタイプの動き、例えば精密ではない及び／又は直線的ではない動  
きに対して、一般化され得ることが明らかであるであろう。いかなる場合でも、  
物体の部分は、形を変え、測定の間視界から消え、次いで明らかに測定は不完全  
になるであろうから、器械の視界の線に対して垂直な軸の周りの物体の回転は原  
則的には扱えない。

当業者であれば理解されるであろう通り、動く物体の問題を解決することは、  
本質的には等間隔ではない値に対して定義される、インターフェログラムのフー  
リエ変換を計算することと等しい。この問題は、電波天文学において知られてお  
り（合成画像診断（Synthesis Imaging）（1986年）、  
Perley、Schwab及びBridle著、国立電波天文学観測所のサマ  
ースクールの報告書（Report of Summer School of

the National Radio Astronomy Observatory)、72頁、Greenbank W.、バージニア州参照)、そこでは低いOPD範囲のデータを凝集しており、これにより、弱い点の源を検出するのを難しくする、画像強度に大きな波動が導かれる。

#### 【0062】

明らかに、生きている組織の場合には、不可能ではないが、分析される組織を完全に動きを止め続けるのは、一般的には難しい。これは呼吸、心音、患者の付随的な動き等のためである。組織自身が、外部の機械的手段（例えば、角膜手術の間、眼を静止させ続けるための特別なホルダー）によって静止するようにさせられる場合でさえも、血液が血管の中を循環しているという事実にすぎないことによって、検査される組織に小さい動きが引き起こされる。この場合には、特に物体が顕微鏡によって拡大される場合に、分析される域の動きも拡大される。

空間登録及びスペクトル修正について記載されるものと組み合わせられる、言い換えれば検査される物体の動きに対して空間的及びスペクトルの両方を補う、それを提供するスペクトル情報に基づく、米国特許第5,539,517号明細書に教示される通りの、干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置は、網膜の血管内のヘモグロビンの酸素飽和量、及びその時のヘモグロビンの濃度を、健康な組織を侵すことなく評価するのが可能であるばかりではなく、それを提供する画像診断情報のために、それは網膜虚血の検出及び写像にも使用され得る。限定されるものではないが、主成分に対する等の進歩したスペクトル分析アルゴリズム、又は、神経網アルゴリズムに加えて、異なる網膜症段階の分類、及び例えば糖尿病患者の治療類別に有用であることも判り得る。

#### 【0063】

生きている組織の多くの化学物質は、血管及び代謝の機能に関連している。それ故に、例えば網膜虚血に対する主要素が酸素であり、それがオキシ又はデオキシの形体のヘモグロビンの濃度によって測定され得るとしても、NAD<sup>+</sup>、NADH、フラビン、シトクロム、酸化酵素、還元酵素等の、他の構成成分の濃度を測定することによっても、重要な情報を得ることができる。

組織のこのような化学的構成成分のスペクトル検出に対して記載されている、大

量の先行技術を考慮して、反射率における吸収ピークと、UV又は青色光線の蛍光発光ピーク、それらの濃度に対する単一又は複数の波長励起との相関関係を示すと、記載される方法と組み合わせられる、米国特許第5,539,517号明細書によって教示されている通りの干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置は、同時に生物の動きのある器官／組織に、1又はそれ以上のこの様な成分の濃度を写像するのに使用され得ると考えられる。画像診断装置が操作されるであろう、特定のハードウェアの構成は、得られる情報のタイプ及び量を読み取るであろう。

#### 【0064】

例えば、最も簡単で最もまっすぐな構成は、その画像診断装置が眼底カメラのCCD部分に取付けられている場合であり、その結果網膜は映像が映し出され、同じ広い幅の眼底カメラの白色光源が、網膜から反射された光を測定するのに使用される。この場合、酸素濃度は、デロリー (Delori) のアルゴリズムを使用して測定され得るか (Delori 著 (1995年)、Appl. Optics、第27巻、1113～1188頁、及びAppl. Optics、第28巻、1061頁、並びに、Delori等著 (1980年)、Vision Research、第20巻、1099頁)、又は、同様に、映像が映し出された網膜の全てのピクセルに適用され得る。干渉計を基本とするスペクトル画像診断装置に基づくより複雑な装置は：(i) 自己蛍光発光スペクトル画像診断；(ii) UV又は青色光の蛍光発光励起を使用する、スペクトル画像診断；(iii) 以下の波長で、単一に、同時に、又は連続して、レーザーで励起させられた蛍光発光を使用する、スペクトル画像診断：650、442、378、337、325、400、448、308、378、370、355、又は、同様の情報を与える他の等しい波長。

これらの構成は、別々にか、又は、同じ器械の幾つかの組み合わせで組み合わせられて、幾つかの方法で組み立てられ得る：器械は、光源、眼底カメラ、並びに、小児科医にとって有用な方法で、データを解釈し、それを表示するための、コンピュータ及びソフトウェアを含有する、スペクトル画像診断装置からなる。

#### 【0065】



白色光反射、自己蛍光発光、単一波長の連続波レーザー励起蛍光発光、又は、複数の波長のレーザー励起蛍光発光の全ての場合において、試料は照射されて、スペクトル画像は測定される。

パルス化されたレーザー照射の場合では、スペクトル画像診断装置の作動方法は、僅かに修正されて、基本的ではないし実質的ではないが、走査するのに器械にとって重要である、幾つかのハードウェアの変更を要求する。これらの変更は、下記の通りである。

単一のパルス化されたレーザーで励起された蛍光発光スペクトル画像診断にとって、レーザーパルス及び画像診断装置のCCDのフレームグラッピングは、干渉計の走査角度と同期させられ、その結果それぞれのパルスで、干渉計は工程を行い、新しいフレームがコンピューター（幾つかのパルスが、一般にはそれぞれのフレームに対して、この数がフレームからフレームまで変らない限りは、使用され得る。）によって収集される。この様にして、それぞれのOPD値での、インターフェログラムの値は、レーザーのパルスの同じ数に対応する。これは、それぞれのフレームが同じ合計の照射強度で取られるか、さもなければ、それぞれのフレームが、異なる数のレーザーパルスから生じる蛍光発光を測定し、インターフェログラムが歪められるであろうことを確かにする必要がある。

#### 【0066】

幾つかのパルス化されたレーザーで誘導される蛍光発光スペクトル画像診断にとって、仕事の方法は、2つの方法があり得る：(i) 連続して、上記の通り別々にそれぞれのレーザーに対して、全体のスペクトルキューブを集める；これは、測定の間は、たった1つのレーザーのみが活性化されて、終わりごろにそれぞれのレーザーの波長に対して測定される1つのスペクトルキューブがあることを意味する；及び(ii) 連続してそれぞれのレーザーを干渉計及びフレームグラッピングと同期化してパルス化し、その結果全てのレーザーは、干渉計の次の工程の前に連続して交換され、次のフレームが取られる；この場合には、終わりごろに、たった1つのスペクトルキューブのみが測定される。

全ての情報が、分析されて解釈されなければならない。最も重要なアルゴリズムは、異なる波長の間で、また画像の異なるピクセルの間で得られる強度を比較

するタイプのものであろう。これらのアルゴリズムは、強度のばらつき、並びに、組織の異なる領域間、及び異なる波長間の比を考慮すべきである。方法は、非常に感度が高く、また大量の情報をそれを与えるであろうので、スリットランプ画像診断（白色光又は濾過された光）を置き換え得る。

他の用途は、当業者にならば明らかであろう。これらとしては、脈絡網虚血、急性区分脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、角膜及び虹彩問題等による失明、並びに、白色光又は異なる源の蛍光発光のいずれか一方を使用する、画像診断技術によって今日分析される多くの他のもの等が挙げられる。

#### 【0067】

米国特許第5, 539, 517号明細書によるスペクトル画像診断装置は、内視鏡及び腹腔鏡等の画像診断光学器械の構成装置に取付けられ得るので、それは、除去されるべき病気に患った組織を正確に定めるために、切除を始める場所や、止める場所を決定する際に手助けするために、また、操作手順の間全ての病気に患った組織を除去したかどうかを判断するために、手術の前、間又は後に、外科医に手助けとして使用され得る。これらのスペクトル画像診断装置は、化学組成による、次いでそのスペクトル特性に関連する、組織の性質を分析するのに、及びユーザーが把握し、決定し、また、実行するために、視覚的な写像（通常は向上させられた）を提供するのに本質的に適している。

生体内の癌にかかった組織の検出をする場合、ハードウェアの構成と、必要とされるアルゴリズムの分析及び表示の両方のタイプが、上記に記載される眼科学の例と非常に似ている。差異は、収集光学器械の構成装置の中（例えば眼底カメラに代わる異なるタイプの内視鏡）、検出に必要とされる幾つかの基本的な分子成分のタイプの中に存在する：酸素濃度等の、これらのうちの幾つかは、多分共通しており、更なる他のものは、コラーゲン及びエラスチン、DNA染色質等の細胞核中の遺伝子物質等である。複数の波長又はパルス化された励起の場合の照射及び同期化の要求も、同様である（Pitris等著、SPIEによる欧州生物医学的光学週間で提出された論文（Paper presented at European Biomedical Optics Week by SPIE）、1995年9月12～16日、スペインのバルセロナ）。

全てのこれらの例において、空間登録及びスペクトル修正が要求され、記載される方法によって提供される。

空間登録の及びスペクトル修正方法の能力については、本明細書の以下に更に記載され、実例が挙げられる。

#### 【0068】

空間登録及びスペクトル修正—画像に対する影響：

図4aは、本発明の方法に従って記載される通りの空間登録及びスペクトル修正手順を使用しないで、SPECTRACUBE装置を使用する、健康な人の右側の眼の網膜の乳頭のスペクトル画像を表わす。それに反して、図4bは、本発明に従う空間登録及びスペクトル修正手順の後の、まさに同じ画像を表わす。

両方の画像において、網膜の乳頭は、酸素及び他の栄養分（細動脈）で視神経を育て、代謝の間に生じた老廃物及び二酸化炭素を取り除く（静脈）、血管に沿って、画像の中央の位置でより明るめの様に思われる。しかしながら、2つの画像の比較から明らかに分かる様に、測定の間眼の動きのために、図4aの画像は非常に不鮮明である。空間登録及びスペクトル修正が適用されている、本発明の方法に従う修正処置により、図4bに示される通り、かなり鮮明な画像が得られた。

#### 【0069】

更には、図4a及び図4bに示される画像は、組織の空間的組織化を示すだけでなく、直接的な方法ではないが、スペクトル情報も示す。換言すると、画像中の異なる色の存在は、そのスペクトルに従って、また予め選択されたRGB関数に従って、それぞれのピクセルが、対応する強度におけるRGB色によって表わされる様に、画像のそれぞれのピクセルのスペクトルに対してRGBアルゴリズムを適用することによってもたらされる。図4aに示される画像のピクセルに関連する、歪められたスペクトルの結果として、本明細書中の以下に更に示される通り、どちらか一方の画像に適用される場合、RGB関数によって異なる結果が生じることが明らかである。

この実施例は、検査される動く物体、このケースでは眼のはっきりした有益な画像を得るために、空間登録及びスペクトル修正の重要であることを強調してい

る。

以下の実施例は、意味のあるスペクトル情報を、検査される物体の選択された領域から得るために、スペクトル修正が重要であることを詳細に示している。尚、その情報は、検査される組織の代謝条件等についての情報を達成するのに使用され得る。

#### 【0070】

スペクトル修正—インターフェログラムに対する影響：

図5 aは、本発明の方法に従って記載される通りの空間登録及びスペクトル修正手順を使用しないで、図4 aに表わされる画像の単一のピクセル ( $x = 112$ 、 $y = 151$ ) に対して計算されたインターフェログラムの部分を表わしている。それに反して、図4 bは、本発明の方法に従う空間登録及びスペクトル修正手順の後の、まさに同じピクセルのインターフェログラムの対応する部分を表わす。

図4 aのインターフェログラムを吟味することによって、関数の右の部分は全体的にみて典型的ではないのに対して、関数の左と中央の部分（等間隔の時間で測定された）は、典型的なインターフェログラムと類似していることが明らかになる。矢印によって示されている局所的な最高値は、検査される物体の突然の運動（例えば、眼の断続的運動）によるものである。信号の特徴のない増加は、物体が静止したままの場所と比較される通り、物体が測定される異なる点が、その元の場所ではないところに突然現われ、インターフェログラム関数に対して異なる値を与えるという事実によるものである。

本発明の方法に従う空間登録及びスペクトル修正手順の後に適用されるにも拘わらず、図5 bに示される通り、同じピクセルのインターフェログラム関数は典型的である様に思われる。

図5 bに見られ得る通り、修正されたインターフェログラムは、十分に挙動させられる。それは、図5 aの修正されていないインターフェログラムを特徴付ける、疑似の断続又は特徴のない部分を持たない。

#### 【0071】

しかしながら、図5 bの修正されたインターフェログラムは、ここでは不均等

な間隔で定義される。例えば、フレーム番号107の周りであり、データ密度が高く、それは干渉計の走査方向と反対の方講に眼が動いたことを意味している、その周りのOPD間隔が増加しているのに対して、フレーム番号109.5の周りでは、それは干渉計の走査方向と同じ方向に眼の動きの大きさによって形成される人工のフレーム番号であり、データの密度は高めであり、その周りのOPD間隔が減少している、ということに気が付く。

それ故に、特定のピクセルの物理的スペクトルを近似するために、フーリエ積分を行ない得る幾つかの手段がある。1つの手段によると、与えられたOPD値の間に挿入し、次いで等間隔のOPD値を有する新しいインターフェログラムを定義するので、従ってそのピクセルの物理的スペクトルを近似するために高速フーリエ変換アルゴリズムを使用することができる。他の手段によると、下記方程式(16)を使用して、それら自信の間隔に従って重量測定されたインターフェログラム値の合計として、フーリエ変換を計算し得る：

$$(16) \quad f(\sigma) = 1/K \cdot \sum F(x_i) \Delta_i e^{i\sigma x_i}$$

(式中、Kは定数であり、 $f(\sigma)$ は、波長 $\lambda = 1/\sigma$ でのスペクトルの値であり、 $\Delta_i$ は、 $x_i$ でのOPDと $x_{i+1}$ でのOPDとの差異である。) 合成画像診断 (Synthesis Imaging) (1986)、Perley、Schwab及びBridle著、国立電波天文学観測所のサマースクールの報告書 (Report of Summer School of the National Radio Astronomy Observatory)、72頁、Greenbank W.、バージニア州参照)に記載される方法等の、物理的スペクトルを近時するための更なる方法があり得るということが、当業者であれば明らかであろう。

【0072】

スペクトル修正—スペクトルに対する影響：

図6aは、本発明の方法に従って記載される通りの空間登録及びスペクトル修正手順を使用しないで、図4aの画像から誘導される5つの近接するピクセルのスペクトルを表わす。これらのピクセルの内の4つは、インターフェログラムが図5aに示されているピクセルである、5番目の周りに位置させられている。そ

れに反して、図6 bは、本発明に従う空間登録及びスペクトル修正手順の適用の後の、同じ5つのピクセルのスペクトルを表わす。575nm付近の落ち込みは、酸素ヘモグロビン吸収の特性である。

図6 aと図6 bのスペクトルを比較すると、2つの減少に気が付く。第1に、対応するスペクトルは、図6 bと比較して、図6 aでは非常にノイズが多い。第2に、図6 bに示される通り、本発明の方法を実行する場合、ピクセルからピクセルまでのスペクトルは、全体のスペクトル範囲に渡って期待される滑らかな挙動を示す、均一なパターンで変化するのに対して、図6 aのスペクトルでは、その様な挙動を見ることができない。

従って、これらの実施例は、検査される動いている物体から誘導される、意味のあるインターフェログラム及びスペクトルを得るために、スペクトル修正が重要であることを強調している。

#### 【0073】

フリンジ抑制によって手助けされているフレームの空間登録：

干渉計スペクトル画像診断装置によって測定される通り、無作為に動いている物体の未加工のデータは、最も優れた最終のスペクトルキューブを得るために、ピクセルインターフェログラムに対して、フーリエ変換が計算される前に、予め処理されるべきである。

これは、本明細書中に記載される通り、Sagnac又は同様のタイプの干渉計に基づくスペクトル画像診断装置では、インターフェログラムのデータ点に対応する、瞬間の光学路差(OPD)が、特定のCCDフレームにのみではなく、データ点が参照する特定のピクセルにも依存するという事実によるものである。

結果として、物体が測定の間動く場合は、物体上の点によって占められるピクセルが、物体が静止している場合や、修正が使用されていない場合とは異なり、フーリエ変換アルゴリズムは、そのデータ点に対して間違ったOPDを使用する。ある手段によって、不適当なOPDに変わって、それぞれのデータ点に対する適当なOPDを使用して、アルゴリズムがなされる場合、得られるスペクトル画像キューブは、顕著に修正され得る。それぞれのインターフェログラムデータ点に対して、適当なOPDを探すことは、以下のことを要求する：(i)それぞれの

獲得されたフレームの空間登録及びその登録ベクトルの記録、及び (i i) 登録ベクトル及び位置のOPD依存性に基づく、それぞれのデータ点に対する実際のOPDの計算。

#### 【0074】

しかしながら、1つの物理的現象、即ちフリンジの出現があり、この登録を自動的に行なう場合に、それはフレームの登録を不可能ではないが、より難しくする。図7aに示される通り、フリンジは、フレームの上に重ねあわせられた、強度の調節のまっすぐな線の細長い一片であり、それは干渉計の走査位置に依存して、それらが現われるフレームに対して、僅かに位置を変える。細長い小片の元は、干渉計を通過すると同時に、光線の建設的な干渉（明るい細長い小片）及び破壊的な干渉（暗い細長い小片）によるものであり、それらの形状（光学的配列）に依存して、垂直又は水平な直線）は、ベクトル線上（又はそれぞれ水平）の全ての全てのピクセルが、全ての走査されるフレームに対して同じOPDを通り抜け、その結果それらが同じ量の干渉（同じ光の波長に対して）を経験する、という事実によるものである。フレームからフレームへの位置の変化は、走査の間、或るピクセルに対して、干渉計の建設的なレベル又は破壊的なレベルが、干渉計の位置に従って変化する、という事実によるものである。細長い小片は、フリンジにもかかわらず、他の特徴（例えば、眼の血管のパターン）が、それぞれのフレームにおいてよく見ることができるので、他のものの上部に眼の1つによって走査されたフレームを登録する際に、それほど厄介ではなく、細長い小片の出現は、1つのフレームを他のものの上に重ねあわせる際に、観察者が最も優れた空間登録を決定するのを妨げない。

しかしながら、自動のアルゴリズムを使用する際は、これらの細長い小片は、フレームの特徴に重ね合わされる、不均一な光の強度変化を表わすために、それらは困難性を導入し得る。すでに述べられている通り、フリンジは、干渉計の鏡の回転と一致して、小片に垂直な方向に、フレームからフレームまでの位置を移動する、垂直な（又は水平な）小片である。

#### 【0075】

フリンジ抑制アルゴリズムの入力は、フリンジを有する干渉計のフレームのキ

キューブであり、フリンジを持たないフレームのキューブの出力は、本明細書の以下に更に記載される通りである。

フリンジ抑制アルゴリズムの操作に関する幾つかの推測がなされている。

1つの推測は、フリンジの「周波数」は、ほぼ知られているということである。換言すると、近接するフリンジ間のピクセルの距離は、ほぼ知られているということが、推測される。或るタイプの試料に対するこれまでの経験から、インターフェログラムのキューブそれ自身のそれぞれのフレームから、又は、較正方法から、この知識を手に入れることができる。

図7 aに見られる通り、フリンジの情報は、周波数領域に非常に密に配置させられている。フリンジの中心周波数は、容易に見つけられ得り、周波数領域中のフリンジの情報の幅は、走査されたフレームの全てに対して一定であるか、ほぼ一定であると推測される。

それ故に、フリンジ抑制アルゴリズムは、フリンジ情報がある空間周波数領域の周波数範囲中に、それぞれの走査されたフレームに対して、信号を人為的にゼロにするか又は信号から挿入することによって、フリンジを抑制する。

フリンジは軸の1つ（x-軸という）に対して殆ど平行であるので、フリンジに垂直な軸（y-軸という）に沿ってフレームをベクトルに分けることができる。尚、それぞれのベクトルの一組の値は、未処理の強度値又はピクセルの列である。図7 bは、その様なベクトルの200ピクセルの強度値を示し、その中でフリンジはこのベクトルの100番目のピクセルと、150番目のピクセルとの間にはっきりと明らかである。図7 cに示される通り、その後それぞれのベクトルは、例えば高速フーリエ変換アルゴリズム（FFT）を使用して、周波数領域に変換され、ca. 0.15～ca. 0.35のピクセル<sup>-1</sup>の範囲のピークが、フリンジ情報を有している。図7 dに示される通り、それぞれのベクトルに対して、フリンジ情報が配置されている周波数領域はゼロにされ、図7 eに示されている通り、例えば逆高速フーリエ変換アルゴリズム（IFFT）を使用して、空間領域に逆に変換される。この手順は、干渉計を走査しながら、スペクトル画像診断装置によってつかまれている全てのフレームのそれぞれのベクトルに対して行なわれ、図7 fに示される通り、フレームを抑制されたフリンジが生じる。



## 【0076】

幾つかの理由で、フリンジは角張って並置されるべきであり、即ち正確に垂直方向又は水平方向に配置されるべきではなく、フリンジ情報帯の周波数が少し減ることになるであろう。フリンジ情報がある空間周波数領域において、信号をゼロにする又は挿入する範囲の幅を広げることによって、この問題を解決することができる。

図7cから明らかな様に、フレームのエネルギーの殆どは、周波数領域の低めのバンドに配置させられている。バンドー停止フィルタを使用することによって、それぞれの走査されたフレームの情報を保存するだけではなく、高めのバンドのエネルギーは減衰させられないので、フレームを不鮮明にせずに、端の情報が保存される。

ハック (Hough) 変換を使用すると (Paul V. C. Hough 著、複雑なパターンの認識方法及び手段 (Methods and means for recognizing complex patterns)、及び米国特許第3,069,654号明細書、この両方ともが、本明細書中に完全に記載されている如くに、言及することによって組み入れられている。)、フリンジ情報の周波数位置を抽出し、フリンジ抑制アルゴリズムのためにそれを使用することが可能である、ということを当業者ならば認識するであろう。ハック変換はまた、それらのフリンジの配向を見つけ、必要な調節をし得る。

IFFTの後に、信号を実像に保つために、ゼロ化する手順を、空間周波数軸の原点に対して、好ましくは対称的に行なわれる (図に示されていないけれども、周波数領域中の信号は、周波数  $f$  の正の値及び負の値の両方で定義され、それは  $f$  の偶関数又は対称関数である。)。IFFTの後の信号は、図7eに示される通り、結果の絶対 (又は実像) 部分を使用して除去される、非常に小さい虚の残りの部分を有する。

## 【0077】

図7b及び図7eに戻って、本明細書の上記に記載される通りの、FFT、ゼロ化及びIFFT手順を実行するのに代えて、フリンジ領域を通して、図7bのプロットを単に挿入することができ、それによって図7bに1によって (交差す

るために) 示されている通り、挿入されたプロットを得るために、実質的にそれらの中心の相対強度で、フリンジの強度ピークのそれぞれを交差させるが、それは別の方法では図7 eに示されているのと非常に似ている。

空間周波数領域中のフリンジ情報がある領域に対して、ピークをゼロにするのに代えて(図7 eに示される通り)、更に任意として、ピークの端の点の間になすぐな線の挿入を描く。

本明細書による、好ましいフリンジ抑制アルゴリズムは、数学的用語で本明細書に下記に記載される。

$X(x, y)$  を入力フレーム(例えば、図7 aに示される通り)、 $Y(x, y)$  を対応する出力フレーム(例えば図7 aに示される通り)、 $x$  及び  $y$  をフレーム中のピクセルの離散座標、 $f_{CF}$  をフリンジ情報の中心周波数、 $f_{LF}$  をフリンジ情報の低い周波数、 $f_{HF}$  をフリンジ情報の高い周波数、 $\Delta f$  をフリンジ抑制バンドの幅、及び  $u(f)$  を段階関数とする。

定義によって、

$$f_{LF} = f_{CF} - 0.5\Delta f \quad (17)$$

$$f_{HF} = f_{CF} + 0.5\Delta f \quad (18)$$

「ゼロ化バンド」関数は、以下の通り定義される：

$$W(f) = \{1 - [u(f - f_{LF}) - u(f - f_{HF})] - [u(f + f_{LF}) - u(f + f_{HF})]\} \quad (19)$$

$W(f)$  (「ゼロ化バンド」関数) は、周波数  $f$  の他の関数によって多重にされる場合、それは  $f_{LF}$  よりも低く  $f_{HF}$  よりも高い  $f$  の値に対してそれを不変のままにし、 $f_{LF}$  よりも高く  $f_{HF}$  よりも低い  $f$  の値に対してそれを0に変えるような、周波数  $f$  の関数として定義される。

次いで、フリンジを持たない出力フレームは、以下の通り表現され得る：

$$Y(x, y) = \text{Re}\{\text{IFFT}\{W(f) * \text{FFT}\{X(:, y)\}\}\} \quad (20)$$

フリンジで抑制されているフレームを使用することによって、自動的な登録手順が手助けされるであろう。それは別の方法では、フレームに重ねあわせられたフリンジの反復性のパターンによる困難性に直面し得る。

【0078】

実施例4

### 選択された眼組織のスペクトル画像診断

上記の実施例3に記載され、説明されている方法は、下記の実施例に記載される通り、健康な人及び病気を患っている患者の眼組織のスペクトル画像を得るために使用された。しかしながら、眼の定着のための機械的方法及び化学的方法は、当該技術分野においてよく知られており、レーザー操作等の、例えば健康な組織を侵さない眼の処置の間に多く使用される、ということに注目すべきである。この様な方法はまた、本発明に従って、スペクトル的に眼組織を画像診断するためにも使用され得る。更には、上記に述べられている通り、選択されるスペクトル画像診断装置は、干渉計を基本としない画像診断装置（例えば、フィルタを基本とするスペクトル画像診断装置）であるべきであり、従来の空間登録のみが、眼の分析に必要とされる。加えて、眼を追跡する方法が使用され得る。この様な方法は、眼の動きを追跡するために、レーザー操作において使用される。

下記には、虹彩によって照射された可視光の反射が、健康な人及び病気を患っている患者の眼組織をスペクトル分析するのに使用された。照射は、白色光を用い、全ての収集されたスペクトルデータは、500～620nmであった。これは、ヘモグロビンの吸収範囲であり、それは網膜の最も顕著なスペクトルの特徴である。しかしながら、このスペクトル範囲はまた、他の吸収する構造の長波尾をも含む：眼の中膜、斑紋色素及びメラニン（Van Norren 及び L. F. Tiemeijer 著、人間の眼のスペクトル反射率（Spectral reflectance of the human eye）、Vision Res.、第26巻、第2号、313～320頁、1986年）。

【0079】

酸素添加される（HbO<sub>2</sub>）及び脱酸素される（Hb）ヘモグロビンの比吸光係数のスペクトル変動が、図9に示されている（再び、DeLori F. C. 著、網膜血管中の血液の酸素濃度法に関する健康な組織を侵さない技術（Non invasive technique for oximetry of blood in retinal vessels）、Applied Optics、第27巻、1113～1125頁、1988年、尚これはO. W. van Assendelft 著、ヘモグロビン誘導体の分光測光法（Spectr

ophotometry of Hemoglobin Derivative  
s)、C. C. Thomas、イリノイ州スプリングフィールド、1970年から  
抜き出したものである。)。HbO<sub>2</sub>は、540nm及び578nmに、2つ  
のピークを示すのに対して、Hbは、558nmにたった1つのピークを示す  
だけである。先行技術からよく知られている通り(例えば、Delori F. C  
., Pfilbsen K. P. 著、人間の眼底のスペクトル反射率(Spec  
tral reflectance of the human ocular  
fundus)、Applied Optics、第28巻、1061~10  
77頁、1989年参照)、吸光係数のピークは、反射率スペクトルの落ち込み  
を意味する。Delori (Delori F. C. 著、網膜血管中の血液の酸  
素濃度法に関する健康な組織を侵さない技術(Noninvasive tec  
hnique for oximetry of blood in reti  
nal vessels)、Applied Optics、第27巻、111  
3~1125頁、1988年)は、酸素の飽和度(O<sub>2</sub>Sat)及び血管の直径  
を測定するために、網膜血管の反射率の測定をどのように使用するかを示した。  
Deloriの研究は、この分野を開拓したが、それは網膜の血管に関連するだ  
けであり、それは画像診断の可能性を有するものではなかった。結果として、  
Deloriは、網膜全体に渡っての、O<sub>2</sub>Satの空間写像を示さず、スペク  
トル情報に基づいて、斑紋、乳頭等の、眼底の異なる領域を写像しなかった。

#### 【0080】

この研究では、Shonatによって示されたモデル(Ross D. Sho  
nat、Elliot S. Wachman、Wen-hua Niu、Al  
an P. Koretsky及びDaniel Farkas著、AOTF顕微  
鏡を使用するネズミの脳におけるヘモグロビン飽和度及び酸素張力の同時写像(  
Simultaneous hemoglobin saturation a  
nd oxygen tension maps in mouse brai  
n using an AOTF microscope)、Biophys  
ical Journal(1997年)、原稿で)は、全ての網膜領域のスペ  
クトルを合わせるために適用されて、その結果、限定されるものではないが、血

管、 $O_2Sat$ 、合計のヘモグロビンの光学密度、健康な、中間の、及び変性した斑紋組織の間のスペクトル区別、健康及び緑内障の乳頭及び眼杯の間のスペクトル区別等の、様々な特徴を写像するために、スペクトル画像全体のデータを使用し得る。

#### 【0081】

##### a. 網膜のモデリング

図8a～bは、SPECTRACUBEスペクトル画像診断装置を使用して得られる、網膜のスペクトル画像を示している。画像中のそれぞれのピクセルによって示されている色は、上記実施例2に記載される通りの、RGBアルゴリズムによって決定される。重量関数は、選択された範囲に完全な透過を模倣する $W_r$  (570～620nm)、 $W_g$  (530～570nm) 及び $W_b$  (500～530nm) であり、選択された範囲外に透過を持たなかった。

図10は、静脈の1つのピクセル及び動脈の1つのピクセルの、SPECTRACUBE装置によって測定される通りの、反射力のスペクトルの逆対数(吸光係数に比例する)を示す。図9に示される公知の酸素添加される及び脱酸素されるヘモグロビンの吸光スペクトルから予想される通り、静脈中のピークは、動脈中よりも著しくはないことが判る。

図11は、乳頭、眼杯、網膜、及び網膜血管からのピクセルのスペクトルを示す。この測定のスペクトル解像度は、低く、約20nmであり、これは見られる落ち込みが浅いという理由である。文献(例えば、Patrick J. Saine及びMarshall E. Tyler著、眼病用写真術(Ophthalmic Photography) 網膜写真術、血管造影法、及び電子画像診断の教本(A textbook of retinal photography, angiography, and electronic imaging)、Butterworth-Heinemann、著作権1997年、ISBN0-7506-9793-8、72頁)で、波長が長くなるに連れて、光はますます深い層によって反射されるのに対して、青色光は、網膜組織の外側の層によって殆どが反射されるということが、よく知られている。

#### 【0082】

図12は、異なる網膜の深さからの異なる波長の反射の、概略図である。これは、単色画像は異なる深さの特徴的な特性を示すということを意味する。

例えば、網膜血管に対してDeloriによって、及びネズミの脳の表面に対してShonat等によって(Delori F. C. 著、網膜血管中の血液の酸素濃度法に関する健康な組織を侵さない技術(Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels)、Applied Optics、第27巻、1113~1125頁、1988年、及びRoss D. Shonat、Elliot S. Wachman、Wen-hua Niu、Alan P. Koretsky及びDaniel Farkas著、AOTF顕微鏡を使用するネズミの脳におけるヘモグロビン飽和度及び酸素張力の同時写像(Simultaneous hemoglobin saturation and oxygen tension maps in mouse brain using an AOTF microscope)、Biophysical Journal(1997年)、原稿で、尚、両文献は、完全に本明細書中に記載されている。)、使用されている公知のO<sub>2</sub>Satモデル等の異なるモデル、及びそれらの修正は、結果を説明するために、別々に画像のそれぞれのピクセルのスペクトルデータを合わせるために、使用され得る。

#### 【0083】

このようなモデルは、成功すると、限定されるものではないが、ヘモグロビン、シトクロム、酸化酵素、還元酵素、NAD、NADH及びフラビン等の、生理学的に重要な代謝産物の有無、又は量を、ピクセル×ピクセルで予言し得り、一旦空間的に組織化された方法で表示されると、損なわれている組織の領域を「生命力」又は「生存能力」とであると強調するための基礎になり得る。

図13a~cは、SPECTRACUBE装置を用いて測定されたスペクトル画像の幾つかのピクセルから抽出されたスペクトルを示し、それは、Delori(図13a)によって測定され、発行されたスペクトルと比較して、網膜の異なる解剖学的な領域(図13b~c)に属する。図13aは、点分光学を使用す

る、網膜、周中心窩、及び中心窩から誘導されるDeIoriによって記載されるスペクトルを示す。図13b～cは、同じ組織（図13b）、並びに、網膜動脈、網膜静脈及び脈絡網血管（図13c）の、SPECTRACUBE装置を用いて測定されたスペクトルを表わす。図13aと13bとを比較すると、患者の多様性によるものであり得る、いくらかの差があるけれども、結果の同様性が明らかである。

図13cは、網膜動脈及び網膜静脈のスペクトル、並びに、脈絡網血管のスペクトルを示す。560nmでのピークは、そこでのヘモグロビンの酸素添加がより高いことから予測される通り、静脈よりも動脈や脈絡網血管でより顕著である。

#### 【0084】

図14a～eは、健康な人からの網膜血管を含む網膜の部位を示す。図14aは、網膜のRGB画像を示し、そこでは $W_r$ （570～620nm）、 $W_g$ （530～570nm）及び $W_b$ （500～530nm）である。

図14bは、網膜の画質が向上させられたRGB画像を示す。3つの色、赤、緑及び青、即ちRGBの強度は、 $B_1 = 525 \sim 590 \text{ nm}$ 、 $B_2 = 600 \sim 620 \text{ nm}$ 及び $B_3 = 500 \sim 650 \text{ nm}$ と定義される、3つのスペクトルバンド $B_1$ 、 $B_2$ 及び $B_3$ の正規化された強度に代数的に関連する。これらのバンドのそれぞれにおいて、積分強度を、それぞれのピクセルに対して計算した。次いで、画像全体に対する最小値がゼロに、また最大値が1になる様に強度を概算した。次いで、赤の強度は、 $R = B_2 / (1 + B_1)$ によって与えられ、緑の強度は、 $G = B_3$ によって与えられたのに対して、青の強度は、 $B = (1 + B_1 - B_2) / (1 + B_1)$ によって与えられた。後者のRGBアルゴリズムは、網膜静脈（暗い赤）及び動脈（明るい赤）の間のスペクトル差を特に高めるために使用された。この様に、本発明を使用すると、網膜及び網膜血管の代謝特性を猛烈に高めることが可能である。

図14c及び14dは、グレースケール画像であり、特定波長（それぞれ、610及び564nm）のそれぞれのピクセルの光に対して、その強度に応じたグレースケールが与えられる。静脈のみが610nmで強調されるのに対して、動脈及

び静脈の両方が564nmでは強調されることに注目されたい。この様に、異なる波長での画像は、網膜の生理学の異なる様相を強調するために示されている。

図14eは、網膜血管に対するヘモグロビンの酸素添加画像である。図14eの画像は、それぞれのピクセルに対してShonatによって開発された $O_2$ Satに対するアルゴリズム(Ross D. Shonat, Elliot S. Wachman, Wen-hua Niu, Alan P. Koretsky及びDaniel Farkas著、AOTF顕微鏡を使用するネズミの脳におけるヘモグロビン飽和度及び酸素張力の同時写像(Simultaneous hemoglobin saturation and oxygen tension maps in mouse brain using an AOTF microscope)、Biophysical Journal(1997年)、原稿で)を使用して、計算された。

#### 【0085】

脱酸素された血液は、酸素添加された血液(図9)よりも赤色の波長でより高い吸光係数を有し、それ故にそれらは異なる量の酸素添加で血液を運ぶので、動脈よりも静脈が、僅かに暗めで、僅かに異なる色を有する(図14a参照)。しかしながら、色差は非常に小さく、従来の基底部の色画像においては、或る場合、一番大きい血管に対してを除いて、それらの間で区別するのは困難であり得る。スペクトル特性に基づく、酸素添加画像又は簡単な画質を向上させる人工RGB写像は、異なるタイプの血管間の区別を顕著に高める手段であり得る。

図15は、糖尿病網膜症を患っている患者の、出血及び健康な網膜領域から誘導されるスペクトルを示す。多分、健康な網膜に存在するヘモグロビンよりも、酸素添加されたヘモグロビンのレベルが低めであるために、病気におかされている網膜領域のスペクトルは、非常に平らであることに注目されたい。

#### b. 斑紋のモデリング

斑紋の逆対数スペクトルが、Brindley等によって示されている(G. S. Brindley 及びE. N. Willmer著、人間の斑紋及び末梢的な眼底からの光の反射率(The reflexion of light from the macular and peripheral fundu



s oculi in man)、Journal of Physiology、第116巻、350～356頁、1952年)。中心窩のスペクトル反射率、並びに、通常の末梢及び中心窩の対数反射率差が、Van Norren等によって示されている(Van Norren及びL. F. Tiemeijer著、人間の眼のスペクトル反射率(Spectral reflectance of the human eye)、Vision Res.、第26巻、第2号、313～320頁、1986年)。

#### 【0086】

図16は、斑紋変性を患っている1人の患者の、通常、中間の及び変性された斑紋組織の逆対数反射力スペクトルを示す。斑紋組織に対するスペクトルは、領域当たり平均25のピクセルを表わす。変性された斑紋のスペクトルは、「x4」によって示される通り、4つの因子によって分けられた。通常、中間、及び変性された斑紋組織のスペクトルサインは、互いに明確に異なることが、はっきりと明らかである。変性スペクトルサインに徐々に向かうスペクトル変化は、中間の組織において明らかであることに注目されたい。通常の組織から病気を患っている組織までの徐々のスペクトル変化は、疾患の早期検出及び下記の疾患の進行に対して使用され得る。

図17は、通常(暗い)から変性(明るい)までの範囲に渡る、上記患者の斑紋における領域を示す。斑紋領域のスペクトルサインの画質を向上させるために使用されたアルゴリズムは、 $W_r$ (570～620nm)、 $W_g$ (530～570nm)及び $W_b$ (500～530nm)の重量関数が選択される、RGBアルゴリズムであった。通常の斑紋組織は、照射された光の殆どを吸収し(即ち、その小さい留分を反射する)、それ故に暗く思われるのに対して、変性された斑紋組織は、光の殆どを反射し(即ち、その小さい留分を吸収する)、それ故に明るく思われるということに、注目されたい。この結果は、円錐体及び桿状体は、本来優れた光吸収体であるので、通常の斑紋中の円錐体及び桿状体の存在、並びに、変性された斑紋にはそれらが無いこととよく一致する。

#### 【0087】

c. 眼の乳頭のモデリング

緑内障の診断に眼の乳頭の生理学が非常に重要であるために、眼底のこの領域にそれらが適する様に、スペクトル画像の分析結果が示されている。

図18a～dは、健康な人の視神経乳頭を示す。図14aは、乳頭のRGB画像を示し、 $W_r$  (570～620nm)、 $W_g$  (530～570nm) 及び $W_b$  (500～530nm) である。図18b及び図18cは、グレーレベル画像であり、特定波長(それぞれ、610及び564nm)のそれぞれのピクセルの光に対して、その強度に応じたグレーレベルが与えられる。図18dは、乳頭血管のヘモグロビン濃度の写像である。図18dの写像は、それぞれのピクセルに対してShonatによる、Hb濃度に対して使用されたものと同様のアルゴリズム(Ross D. Shonat, Elliot S. Wachman, Wen-hua Niu, Alan P. Koretsky及びDaniel Farkas著、AOTF顕微鏡を使用するネズミの脳におけるヘモグロビン飽和度及び酸素張力の同時写像(Simultaneous hemoglobin saturation and oxygen tension maps in mouse brain using an AOTF microscope)、Biophysical Journal(1997年)、原稿で)を使用して、計算された。

#### 【0088】

図19a～eは、緑内障注意人物の視神経乳頭を示す。図19eは、図19a～dの視神経乳頭及び眼杯の位置を図式的に表わす、画像のカギである。図19aは、乳頭のRGB画像を示し、 $W_r$  (570～620nm)、 $W_g$  (530～570nm) 及び $W_b$  (500～530nm) である。図19b及び図19cは、グレーレベル画像であり、特定波長(それぞれ、610及び564nm)のそれぞれのピクセルの光に対して、その強度に応じたグレーレベルが与えられる。図19dは、乳頭血管のヘモグロビン濃度の写像である。図19dの写像は、それぞれのピクセルに対してShonatによって使用されたものと同様の、Hb濃度に対するアルゴリズム(Ross D. Shonat, Elliot S. Wachman, Wen-hua Niu, Alan P. Koretsky及びDaniel Farkas著、AOTF顕微鏡を使用するネズミの脳における

ヘモグロビン飽和度及び酸素張力の同時写像 (Simultaneous hemoglobin saturation and oxygen tension maps in mouse brain using an AOTF microscope)、Biophysical Journal (1997年)、原稿で) を使用して、計算された。図19dの下及び右側のプロットは、図19dを横切る水平及び垂直な線に沿う、ヘモグロビン濃度を表わす。

ヘモグロビン濃度における著しい差異は、健康な人 (図18d) 及び緑内障の患者 (図19d) の画像を比較すると、はっきりと明らかであることに注目されたい。

#### 【0089】

##### 実施例5

##### 脈絡網血管のスペクトル画像診断及び眼の脈絡網層中の他の特性

米国特許出願第08/942, 122号明細書には、眼底の解剖学的及び生理学的特性を写像し測定するための、スペクトル画像診断装置の使用及び利点が記載されている。ヘモグロビン及び酸素飽和度の写像、神経層の写像、脈絡網血管の画像診断、斑紋、中心窩、及び斑紋変性の写像等の例が、その中及び本明細書中の上記に記載されており、異なるスペクトルによって識別されることが示されている。

本実施例においては、SPECTRACUBEを用いて、またその点に関して、他の処理量の大きいスペクトル画像診断装置を用いて、測定されるスペクトル画像から、脈絡網血管及び脈絡網層の画質を向上させられた画像をどのようにして得るかが示されている。

図20は、健康な網膜の典型的な色画像を示す。画像は、米国特許出願第08/942, 122号明細書に記載される通りに、まず初めに網膜を測定し、PCT/US97/08153号明細書に記載される (尚、それは完全に本明細書中に記載されているが如く、言及することによって組み入れられる。)、インターフェログラム修正及び空間登録を含み、次いで、米国特許第5, 784, 162号明細書に記載される方法に従って、そのRGB (赤、緑及び青) 画像を表示することによって、即ちSPECTRACUBE装置を使って測定されたスペクトル

ル画像の基本に、画像の全てのピクセルに対する三刺激のベクトルを計算し、次いで、色に結果を表示することによって得られた。この画像は標準眼底カメラで得られたような通報のデジタルカラー画像と非常に類似している。

#### 【0090】

この画像中で、暗い斑紋領域、明るい視神経乳頭、様々な表面の血管、及び背景で、脈絡網血管であると認識されている、極めて不鮮明でゆがんだ一組の血管を認識することは、容易である。

本発明のこの観点によると、この様にして収集されたスペクトルデータは、脈絡網血管が殆ど強調され、極めて鋭く鮮明な方法で背景から現され、反射された白色光のみを使用する前には決して実現されない、画像を提供するのに使用される。

一旦これが得られると、相対的に鋭い対称の脈絡網血管が、表面の血管及び網膜の残部に重ねあわせて示される画像を示し得る。

この様な重ね合わされた画像は、脈絡網層の生命力、代謝及び生理学的状態を評価するのに最も有用である可能性を有する。

このために、まず初めに図21に示されているスペクトルを考慮する。これらは、脈絡網血管(C)上に、表面の静脈(V)、表面の動脈(A)、及びこれらの血管(R)の間の組織の領域上にそれぞれ位置させられるピクセルの、SPECTRACUBEによって測定される通りの、典型的なスペクトルである。500～600nmの波長領域において、C及びR領域のスペクトルは、互いに非常に近いのに対して、V及びAは他の全てのものとは異なる。約585nmで、Rのスペクトルは、Cから離れ始め、Aのスペクトルに接近するのに対して、約620nmで、VはAに接近し始める；約640nm及びそれ以上で、R、V及びAのスペクトルは、Cとは非常に異なるものの、ほぼ理想的である。650nm以上のデータは、測定が約650nmでカットオフされる赤色を含まないフィルタを通して行なわれたので、信頼がおけない。

#### 【0091】

600～650nmでの結果は、600nm付近及びそれ以上でカットオフフィルタによって信号が抑制されるために、理論上存在しないということを示すた

めに、上記スペクトルを、図21に示される「白色ターゲット」スペクトルによって表わされる照射スペクトルによって、波長ごとにそれらを分割することによって、正規化した。これは、白色反射板（全ての波長に渡って非常に均一である）からなる器械によって測定される通りのスペクトルであり、緑色フィルタの透過スペクトル、器械の構成装置の透過、及び検出器のスペクトル応答によって、多重化された光源スペクトルに基本的には比例する。その比の負の対数を、全てのスペクトルC、V、A及びRに対して図3に示す。この正規化のために、図3に示されるスペクトルは、機器のパラメーターとは独立している。

これをより正確に示すために、網膜特性によって反射された放射線のスペクトルとして $F_e(\lambda)$ 、網膜特性のスペクトル反射力として $p(\lambda)$ 、測定された通りの網膜特性のスペクトル（図21に示される）として $F(\lambda)$ 、「白色ターゲット」によって反射された通りの照射源のスペクトルとして $R_e(\lambda)$ 、測定された通りの照射スペクトル（図21に示される）として $R(\lambda)$ 、光透過、緑色フィルタスペクトル透過及び検出器応答等の、SPECTRACUBEのスペクトル応答として $K(\lambda)$ 、及び（図22からの）網膜特性の正規化されたスペクトルの逆対数として $F_n(\lambda)$ 定義することができる。

【0092】

次いで、下記の関係が起こる：

$$F(\lambda) = F_e(\lambda) \times K(\lambda) \quad (21)$$

$$F_e(\lambda) = p(\lambda) \times R_e(\lambda) \quad (22)$$

$$R(\lambda) = R_e(\lambda) \times K(\lambda) \quad (23)$$

$$F_n(\lambda) = -\log[F(\lambda)/R(\lambda)] \quad (24)$$

方程式21及び22から下記が導かれ：

$$F(\lambda) = p(\lambda) \times R_e(\lambda) \times K(\lambda) \quad (25)$$

また、方程式23～25から下記が導かれる：

$$F_n(\lambda) = -\log[p(\lambda) \times R_e(\lambda) \times K(\lambda)/R_e(\lambda) \times K(\lambda)] = -\log[p(\lambda)] \quad (26)$$

異なる網膜特性に対して方程式26に従って計算され得られる $F_n$ スペクトルが、図22に表示されており、明らかに方程式の右手側は、 $p(\lambda)$ が問題の網膜特性の特徴であるので、測定に使用された照射及び装置とはこれらスペクトル

は独立していることを示している。

#### 【0093】

図21に示されている挙動は、ここでも保たれているということが、即ちC及びRは500～585nmの間では理想的であり、A及びVとは異なるのに対して、620nm以上では、Cとは異なり、V、A及びRは互いに非常に近いことが判る。

このスペクトル挙動の結果として、550nm付近の波長での又は波長範囲のグレースケール（レベル）画像は、脈絡網血管及び網膜組織の間にはコントラストを持たずに、表面の静脈、動脈及び網膜組織（明るい網膜背景中の暗い血管）の間に大きなコントラストを示すであろうが、それに対して650nm付近の波長での又は波長範囲のグレースケール画像は、暗めの網膜背景上に明るい脈絡網血管の高いコントラストを示すが、表面の静脈自身の間や、それらと網膜組織の間にはコントラストを殆ど示さない、ということが容易に理解され得る。図23及び24は、この挙動をそれぞれ示している。

次いで、図25は、赤578～650nm、緑542～578nm及び青500～542nmのスペクトル範囲を使用する、RGB表示によって得られる図20の画像に渡って記載される通りに分析された、脈絡網血管の重ねあわせを示す。

#### 【0094】

以下に、本発明のこの見地の可能性のある用途について列挙する。網羅的ではないが、言及された参考文献と共に、下記のリストは、本発明のこの見地が意図されている、医療の有用性のタイプを明らかにし、説明するであろう。どの場合においても、本明細書に開示されている方法は、より時宜を得て正確な診断を、より効果的な治療及び治療の追跡を、脈絡網血管及び同様の及び／又は関連の特性、及び眼底の生理学の分析のために、ICG血管造影法を基本的に置き換えることによって、手助けし得るということが認識される。引用された参考文献はまた、関連の疾患及び生理学の状態を研究及び診断するために、現在使用又は研究されている方法及び物理療法の理想的なタイプをも与える。

1. 網膜色素上皮（RPE）分離、例えばFlower R W等著、眼底カメ

ラと走査型レーザー検眼鏡との間の、網膜色素上皮分離のインドシアニン緑画像診断の格差 (Disparity between fundus camera and scanning laser ophthalmoscope Indocyanine green imaging of retinal pigment epithelial detachments)、Retina、1998年、第18巻(3号)、260～268頁参照。

2. 脈絡網及び毛様体黒色腫、例えばFolberg R等著、脈絡網及び毛様体黒色腫の微小循環(The microcirculation of choroidal and ciliary body melanomas)、Eye、1997年、第11巻(Pt2)、227～238頁、及びMueller A J 等著、再検討、共焦インドシアニン緑走査型レーザー検眼鏡検査法による、脈絡網黒色腫の微小脈管構造の画像診断(Review, Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal Indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy)、Arch Ophthalmol、1998年1月、第116巻(1号)、31～39頁参照。

#### 【0095】

3. 年齢に関係した斑紋変性における脈絡網新血管新生、年齢に関係した斑紋変性による滲出性の斑紋症、及び脈絡網の悪性黒色腫の内因性の腫瘍脈管構造、例えばAtmaca L S等著、年齢に関連した斑紋変性における、肉眼で見えない脈絡網新血管新生のICGビデオ血管造影法(ICG videoangiography of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration)、Acta Ophthalmol Scand、1997年2月、第75巻(1号)、44～47頁、Guyer D R等著、デジタルインドシアニン緑ビデオ血管造影法による、脈絡網血管新生の分類(Classification of choroidal neovascularization by digital Indocyanine green

n videoangiography)、Ophthalmology、1996年12月、第103巻(12号)、2054~2060頁、及びSchneider U 等著、(走査型レーザー検眼鏡を使用する、脈絡網の悪性黒色腫のインドシアニン緑ビデオ血管造影法(Indocyanine green videoangiography of malignant melanomas of the choroid using the scanning laser ophthalmoscope)、Ger J Ophthalmol.、1996年1月、第5巻(1号)、6~11頁参照。

4. 網膜下構造、中枢神経系の漿液性の脈絡網膜症、光生理学、及び年齢に関連した斑紋変性等の、網膜色素上皮及びブルック膜を病気に侵す疾患の治療、例えば、Remky A 等著、中枢神経系の漿液性の脈絡網膜症の赤外画像診断：追跡研究(Infrared imaging of central serous chorioretinopathy: a followup study)、Acta Ophthalmol Scand.、1998年6月、第76巻(3号)、339~342頁、Elsner A E 等著、人間の眼底における網膜下構造の赤外画像診断(Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus)、Vision Res.、1996年1月、第36巻(1号)、191~205頁、及びKuhn D 等著、血管新生された網膜色素上皮分離における脈絡網膜吻合の画像診断(Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments)、Arch Ophthalmol.、1995年11月、第113巻(11号)、1392~1398頁参照。

5. 網膜出血、網膜循環及び遅い漏出部位、脈絡網循環、このような腫瘍中の背部のブドウ膜腫瘍異常血管、Schneider U 等著、原点が不確かな網膜出血におけるインドシアニン緑血管造影法(Indocyanine green angiography in retinal hemorrhage of uncertain origin)、Klin Monatsbl Au



genheilkd.、1995年12月、第207巻(6号)、372~376頁、Sallet G 等著、脈絡網の悪性黒色腫の眼球外の拡大の診断における医学的画像診断技術の価値：ある場合の報告書(The value of medical imaging techniques in the diagnosis of extra-ocular extension of malignant melanoma of the choroid: a case report)、Bull Soc Belge Ophtalmo l.、1993年、第248巻、53~58頁参照。

#### 【0096】

上記参考文献の全てが、完全に本明細書中に記載されていた如く、言及することによって組み入れられる。

本発明はその特定の実施形態と共に記載されているが、多くの変更、修正及び変形が、当業者には明らかであろうことは明らかである。即ち、添付の特許請求の範囲の精神及び広い概念内に入る、全てのこれらの変更、修正及び変形を包含することが意図されている。

#### 【図面の簡単な説明】

本明細書中の本発明は、添付の図面を参照して、例としてのみ記載した。

#### 【図1】

米国特許第5, 539, 517号明細書(先行技術)に従って組み立てられた、画像診断分光計の主構成要素を表わすブロック図である。

#### 【図2】

米国特許第5, 539, 517号明細書(先行技術)に従う画像診断分光計において使用される通りの、Sagnac干渉計を表わす図である。

#### 【図3】

選択されたスペクトル範囲を強調するための、疑似-RGB(赤、緑及び青)色の定義を示す図である。それぞれの疑似色に対する強度は、曲線の1つによってそれを掛け算した後に、曲線下の面積を積分することによって計算される。

#### 【図4】

aはSPECTRACUBE装置を使用して得られる人間の右目のスペクトル

画像を表わす図であり、bは空間登録及びスペクトル修正の後の、図4aの人間の右目のスペクトル画像を表わす図である。

【図5】

aは図4aのスペクトル画像から誘導される与えられたピクセルのインターフェログラム関数の一部を表わす図であり、bはaの同じピクセルのインターフェログラム関数の一部を表わす図であり、そのピクセルは図4bのスペクトル画像から誘導される。

【図6】

aは図4aのスペクトル画像から誘導される5つの近隣するピクセルのスペクトルを表わす図であり、それぞれのピクセルの位置が示されている。bは図4bのスペクトル画像から誘導される5つの近隣するピクセルのスペクトルを表わす図であり、それぞれのピクセルの位置が示されている。

【図7】

a～fはフリンジ抑制アルゴリズムの操作を表わす図である。

【図8】

aは健康な網膜のスペクトル画像を表わす図である。bは健康な網膜のスペクトル画像を表わす図であり、スペクトル的に異なる領域が示されている。

【図9】

文献からのヘモグロビン吸光係数のプロットを表わす図である。

【図10】

静脈及び動脈の反射力スペクトルの逆対数のプロットを表わす図である。

【図11】

本発明に従って測定された通りの、眼の乳頭、眼杯、網膜及び網膜血管からのピクセルのスペクトルを表わす図である。

【図12】

異なる網膜深さからの異なる波長の反射を示す、網膜の図式的断面図である。

【図13】

a～cは先行技術(13a)に報告されている幾つかの眼の領域から抽出されたスペクトルと、同じ領域(13b)及び他の領域(13c)の本発明に従って

測定されたスペクトルとのプロットを比較する図である。

【図14】

aは健康な人の網膜血管等の、網膜の部位のRGB画像を表わす図であり、bは健康な人の網膜血管等の、網膜の部位の画質が向上したRGB画像を表わす図であり、cは健康な人の網膜血管等の、網膜の部位の610nmでの画像を表わす図であり、dは健康な人の網膜血管等の、網膜の部位の564nmでの画像を表わす図であり、eは健康な人の網膜血管等の、網膜の部位のヘモグロビン酸素添加画像を表わす図である。

【図15】

本発明による、出血及び健康な網膜領域から誘導されるスペクトルのプロットを表わす図である。

【図16】

本発明の方法に従って測定された通りの、斑紋変性を患っている一人の患者の、通常、中間及び変性斑紋組織の逆対数反射力スペクトルのプロットを表わす図である。

【図17】

図16の患者の斑紋の領域のRGB画像を表わす図である。

【図18】

aは健康な人の視神経乳頭のRGB画像を表わす図であり、bは健康な人の視神経乳頭の610nmでの画像を表わす図であり、cは健康な人の視神経乳頭の564nmでの画像を表わす図であり、dは健康な人の視神経乳頭のヘモグロビン濃度画像を表わす図である。

【図19】

aは緑内障の患者の視神経乳頭のRGB画像を表わす図であり、bは緑内障の患者の視神経乳頭の610nmでの画像を表わす図であり、cは緑内障の患者の視神経乳頭の564nmでの画像を表わす図であり、dは緑内障の患者の視神経乳頭のヘモグロビン濃度画像を表わす図であり、eは緑内障の患者の視神経乳頭の画像を表わす図である。

【図20】

眼底カメラに取付けられたSPECTRACUBE SD2000によって緑色フィルタを通して測定された通りの、それぞれのピクセルのスペクトルを基にして計算された、眼底のRGB画像を表わす図である。緑色フィルタは、赤色及び赤外線波長の高い応答のために、信号が飽和するのを避けるために使用されている。

【図21】

図20のスペクトル画像測定から抽出された眼底の異なる特性の選択されたスペクトル、及び眼底カメラに取付けられたSPECTRACUBEにより、前と同じ緑色フィルタを通して測定された通りの、使用された源の照射スペクトルを表わす図である。特徴のスペクトル及び照射のスペクトルが、異なるスケールで示されていることに注目されたい：特徴スペクトルは、より詳細を示すために、拡大されている。

【図22】

図20の照射スペクトルによって分けられている、図21の基底部の特徴のスペクトルの逆比の対数を表わす図である。これらのスペクトルは、装置の応答及び照射スペクトルに依存しない。

【図23】

550nmでの、図20のスペクトル画像測定から抽出されたグレースケール画像を示す図である。

【図24】

650nmでの、図20のスペクトル画像測定から抽出されたグレースケール画像を示す図である。

【図25】

図20のスペクトル画像を使用して、特別に設計されたアルゴリズムによって得られる、1つの画像中の脈絡網血管及び網膜血管系の重ねあわせの図である。

【符号の説明】

20 収集光学装置、22 1次元又は2次元スキャナー、24 光学路差(OPD)発生装置又は干渉計、26 1次元又は2次元の検出器アレイ、28 信号処理装置及び表示、30 (ピクセルの中の)源、31 光学的収集装置、3

2 機械的スキャナー、33 ビームスプリッター、34 第1の反射板、35  
第2の反射板、36 集束レンズ、37 検出器

【図1】

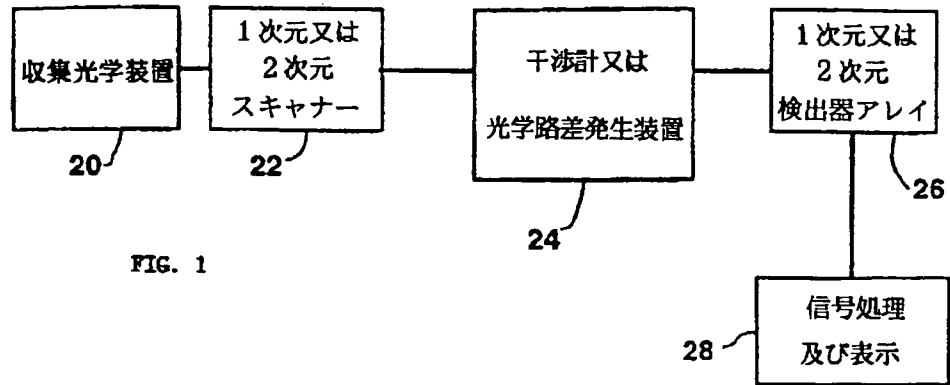


FIG. 1

【図2】

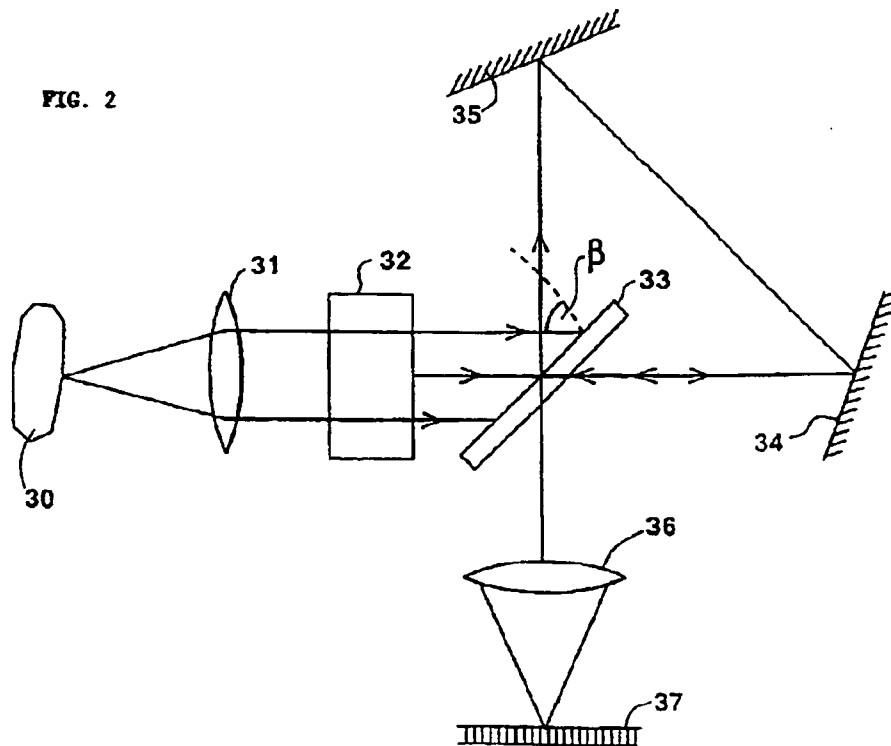
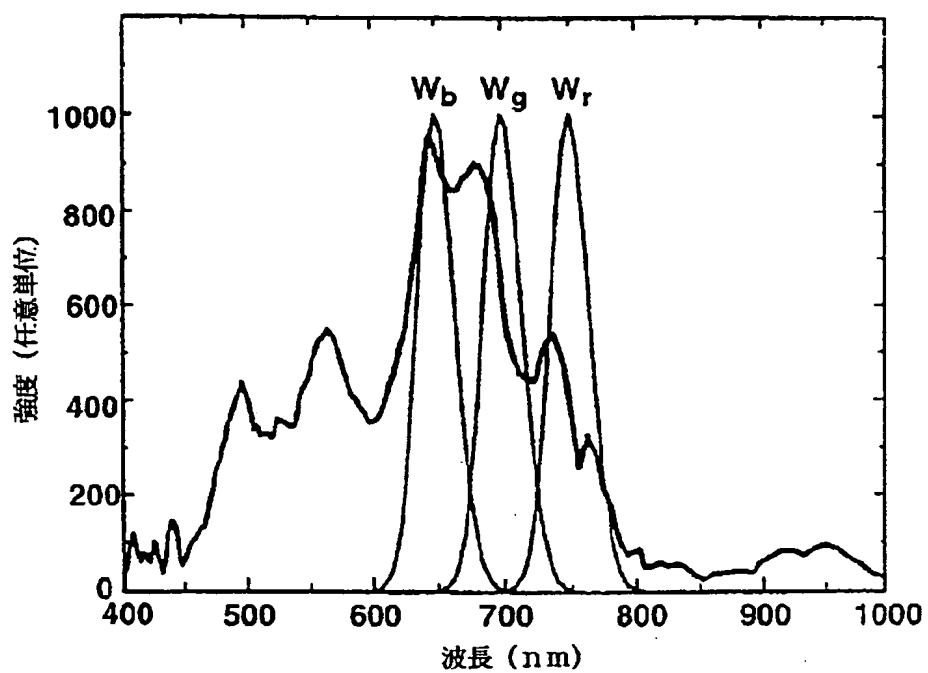


FIG. 2

【図3】

FIG. 3

色モデリング



【図4】

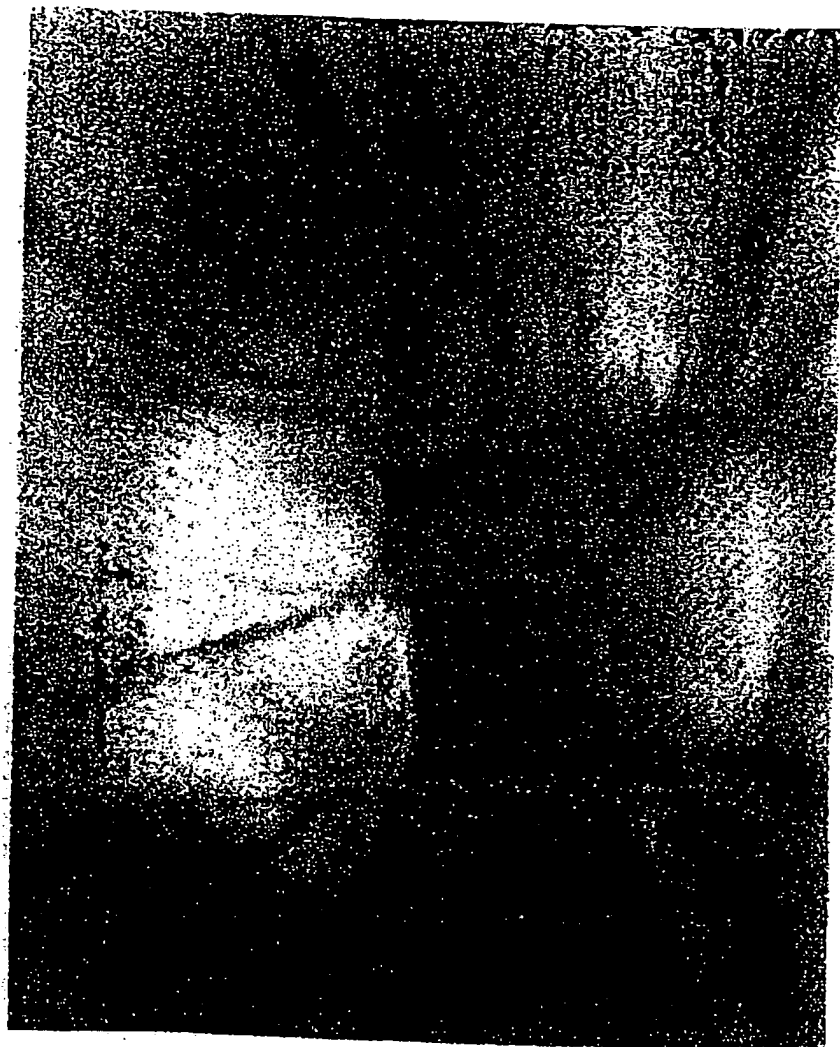


FIG. 4a

【図5】

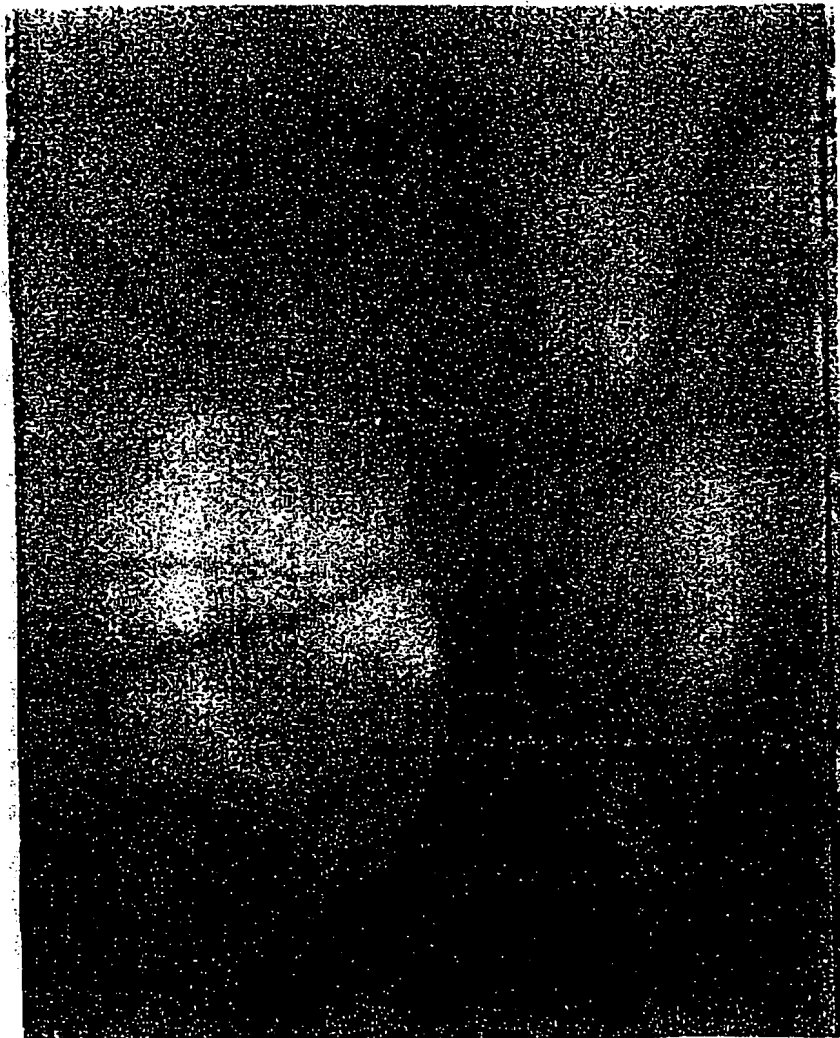


FIG. 4b



【図6】

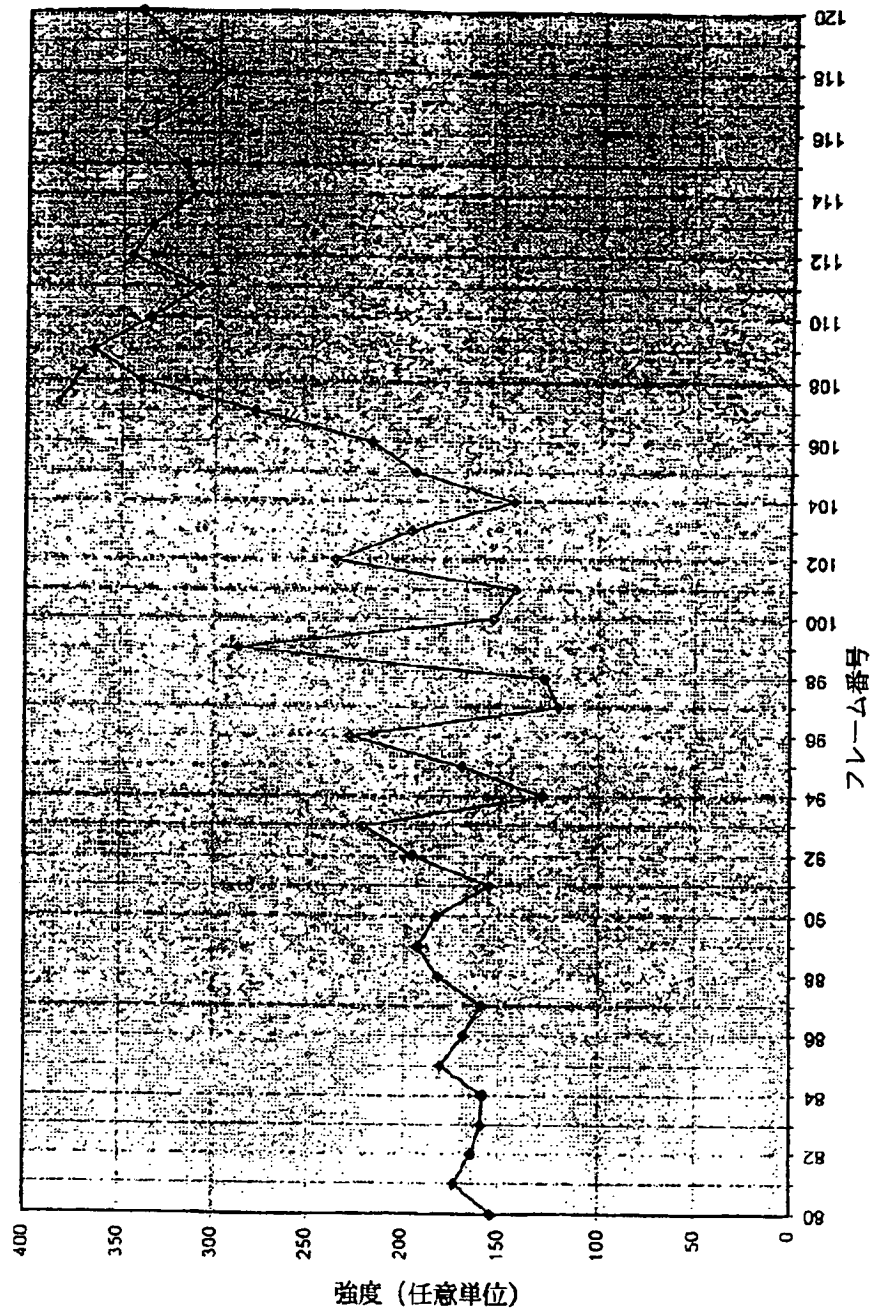


Fig. 5a

【図7】

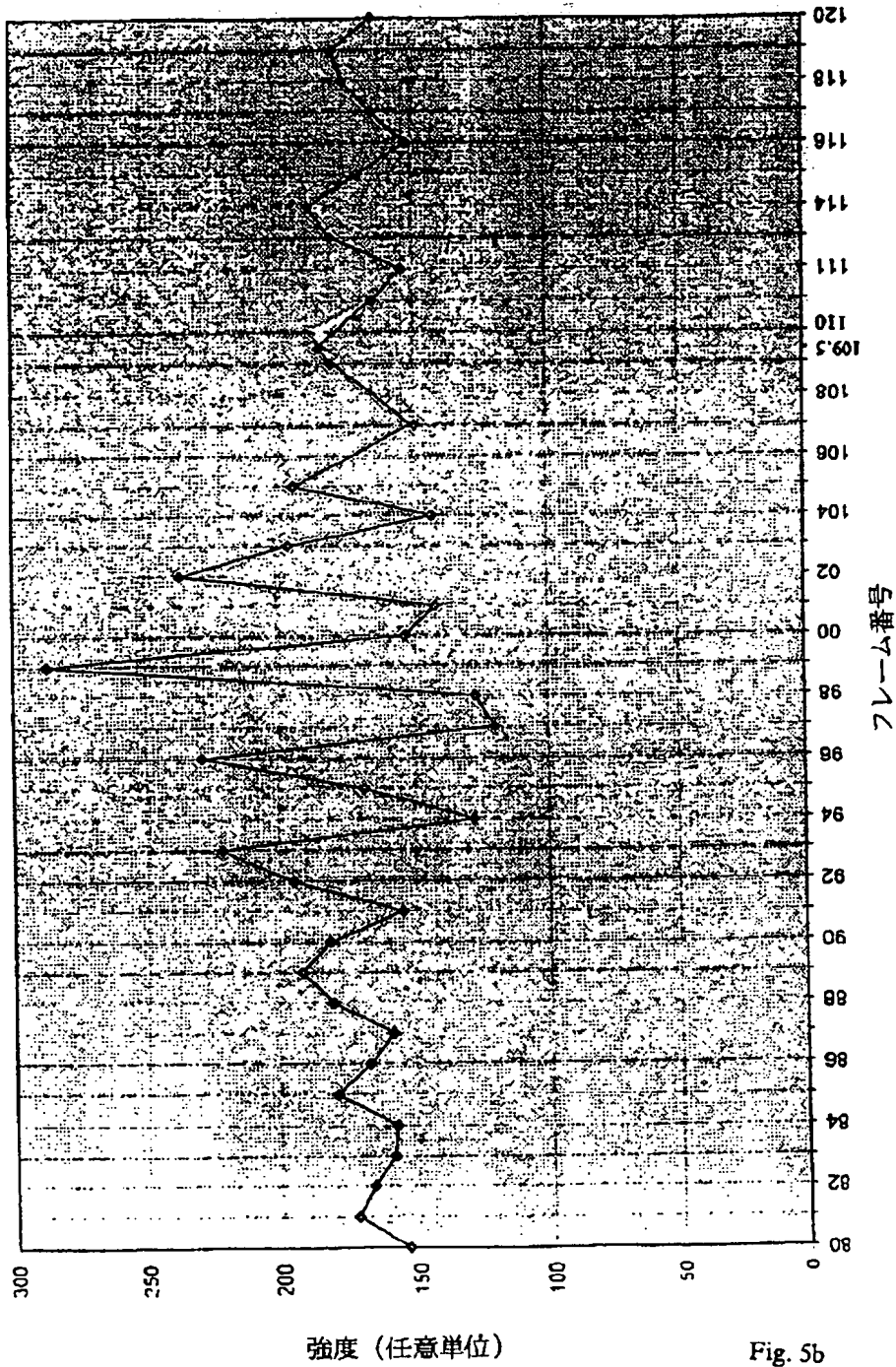


Fig. 5b

【図8】

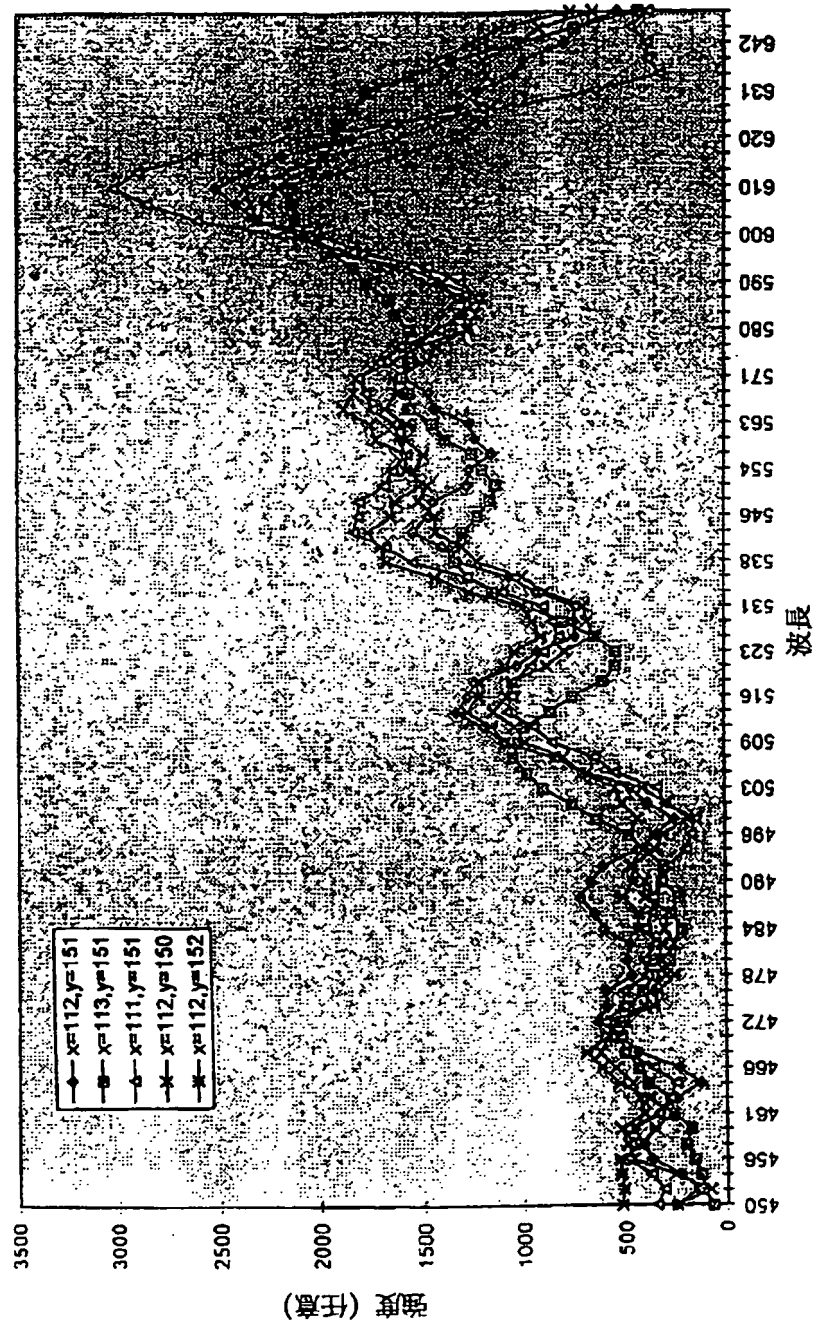


Fig. 6a

【図9】

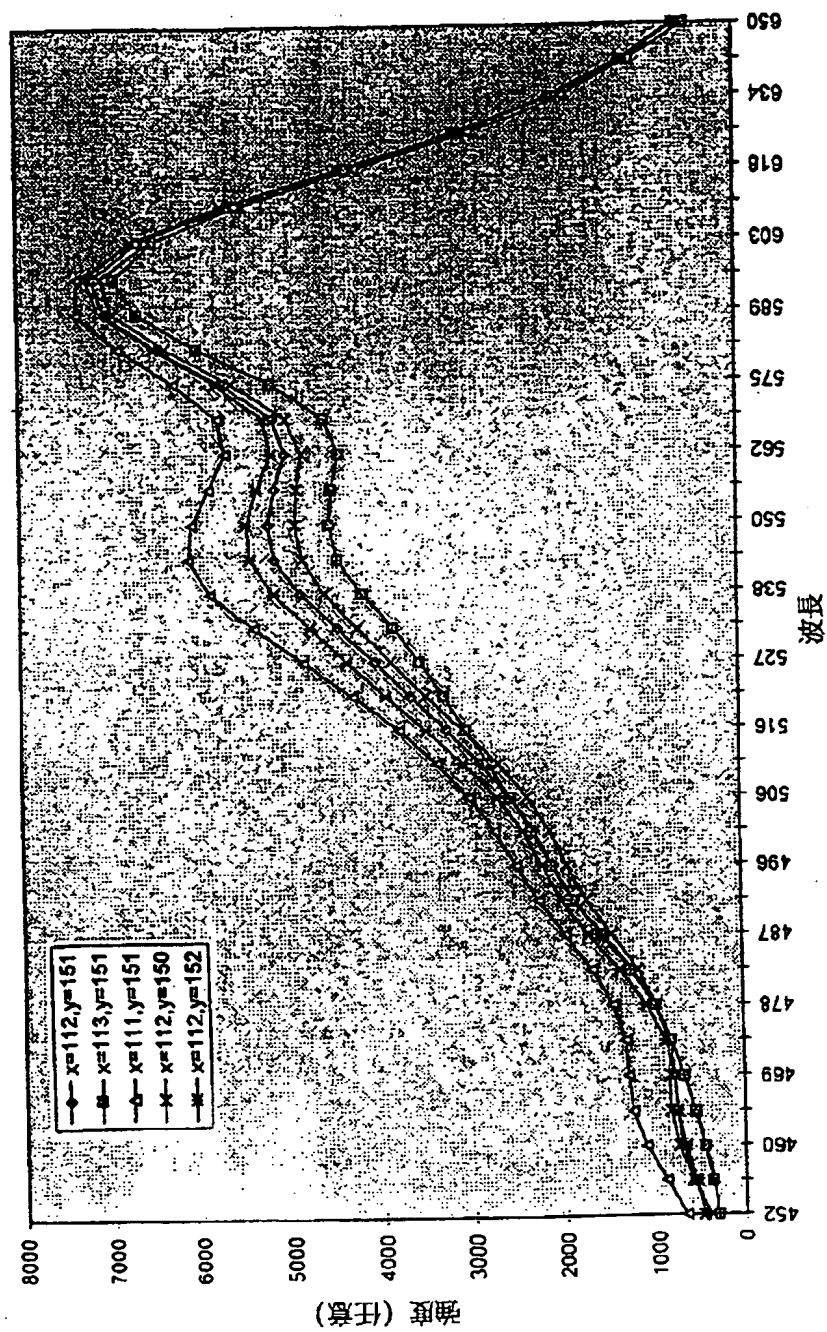


Fig. 6b

【図10】

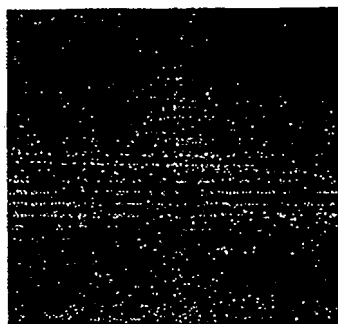


Fig. 7a

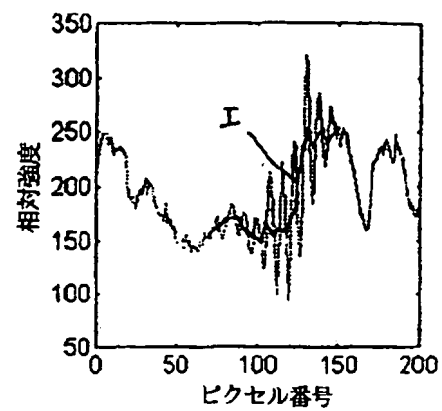


Fig. 7b

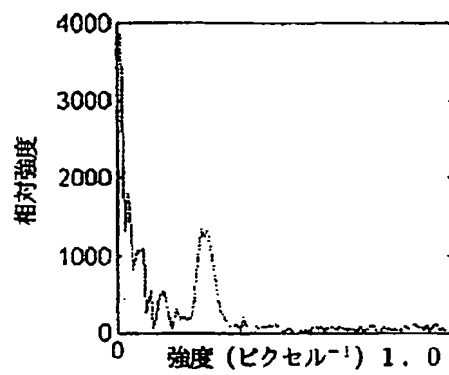


Fig. 7c

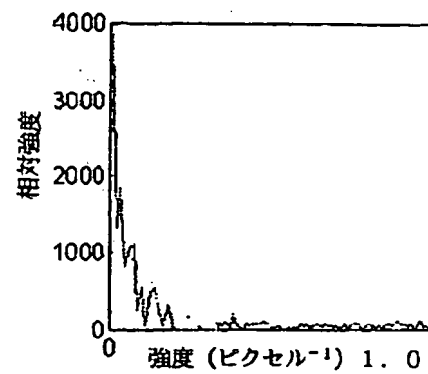


Fig. 7d

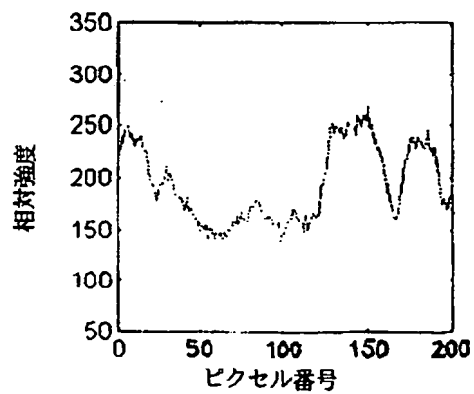


Fig. 7e

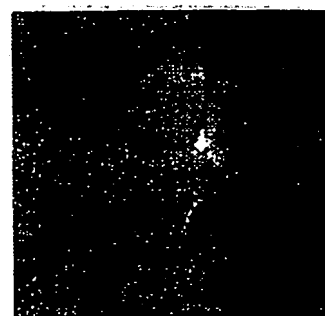


Fig. 7f

【図11】



FIG. 8a

【図12】

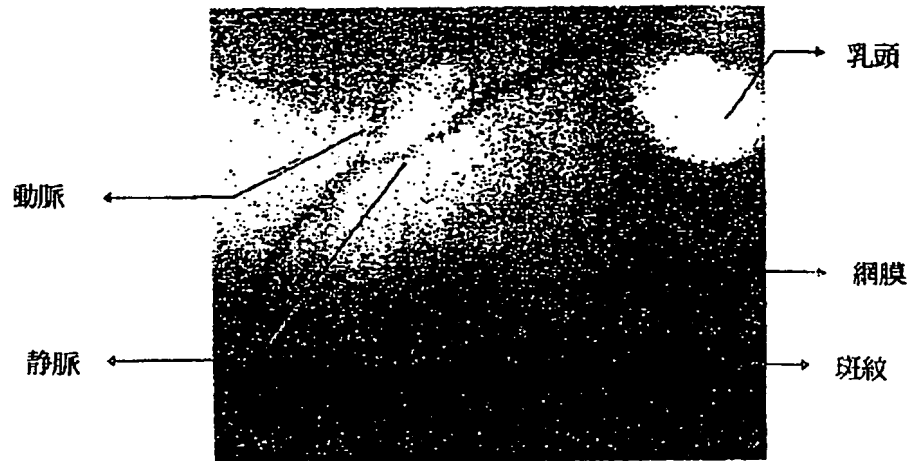


FIG. 8b

【図13】

吸光係数

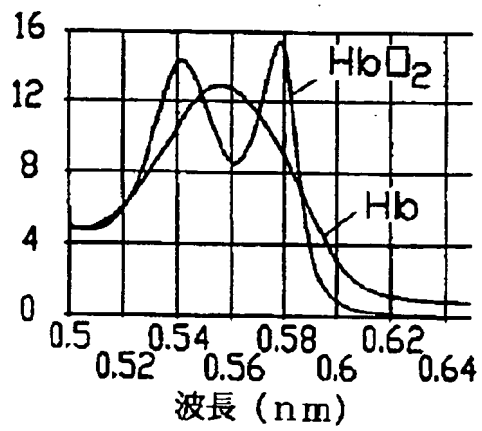


FIG. 9

【図14】

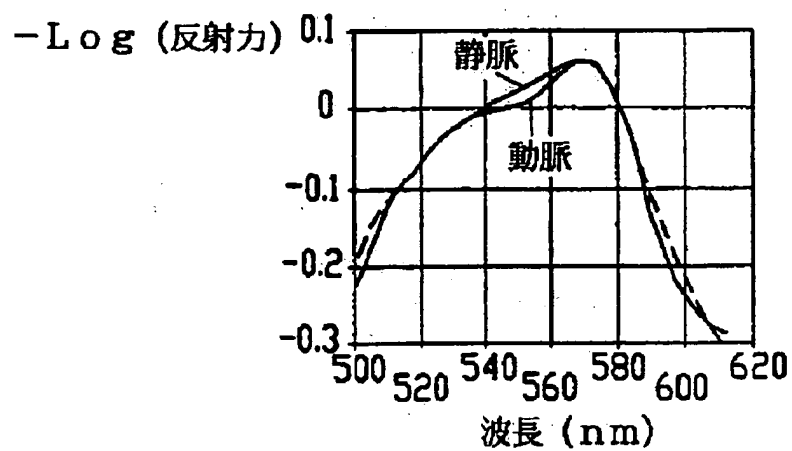


FIG. 10

【図15】

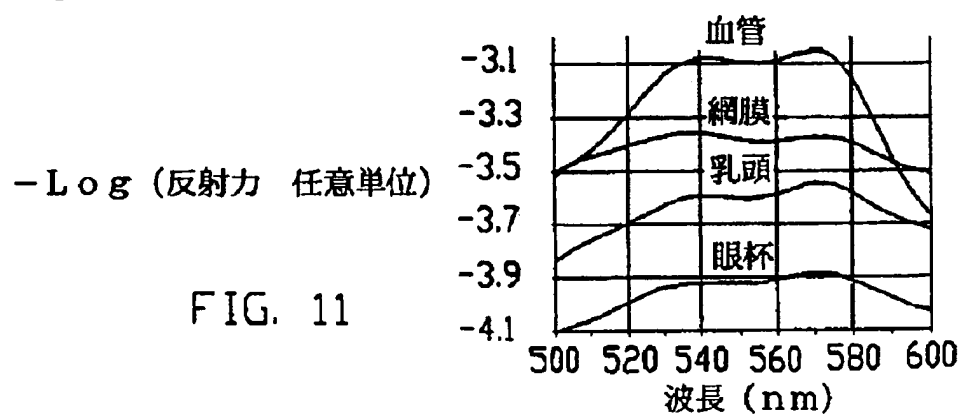
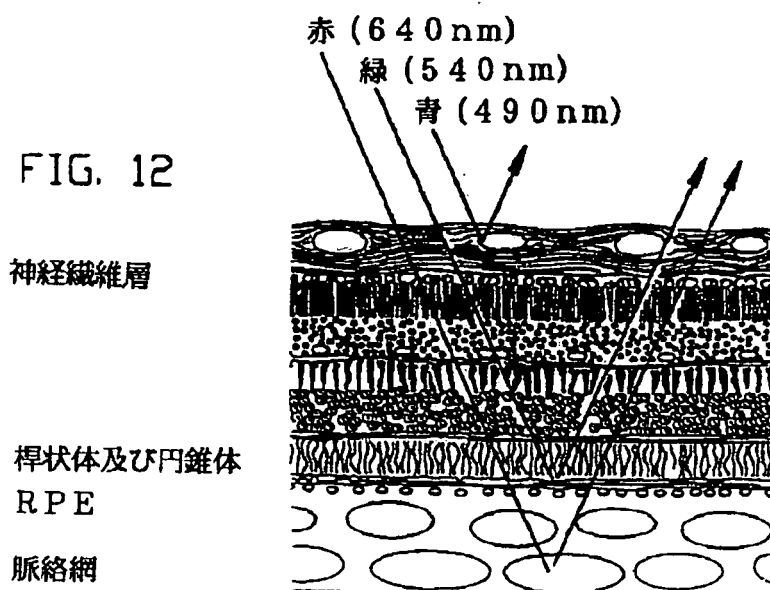


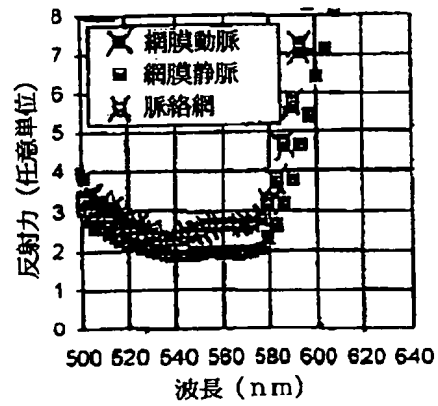
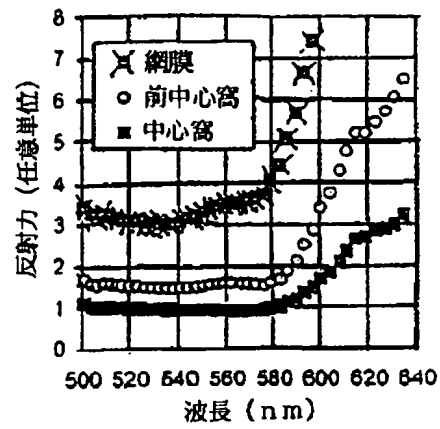
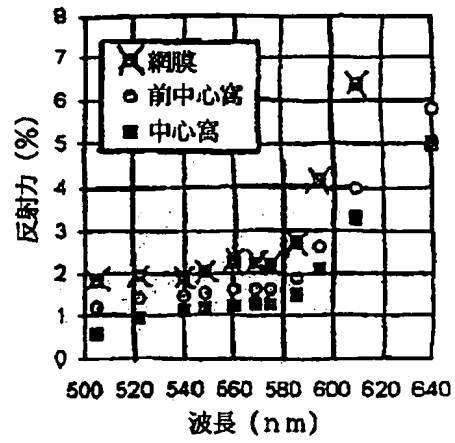
FIG. 11



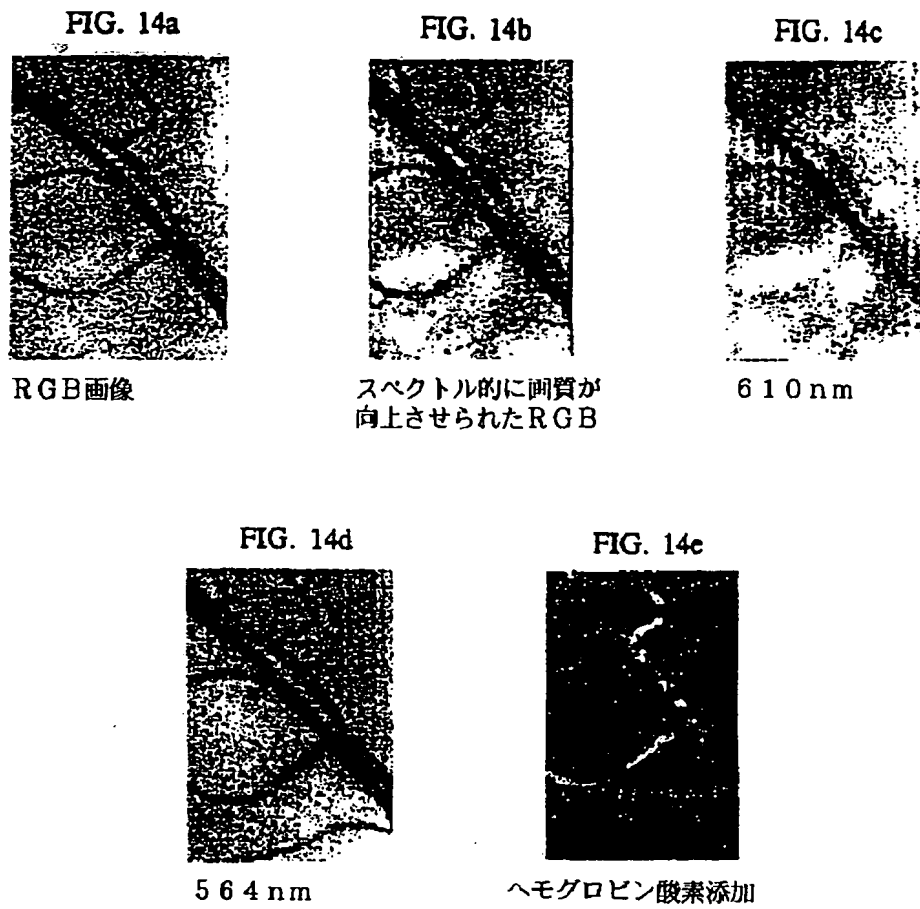
【図16】



【図17】



【図18】



【図19】

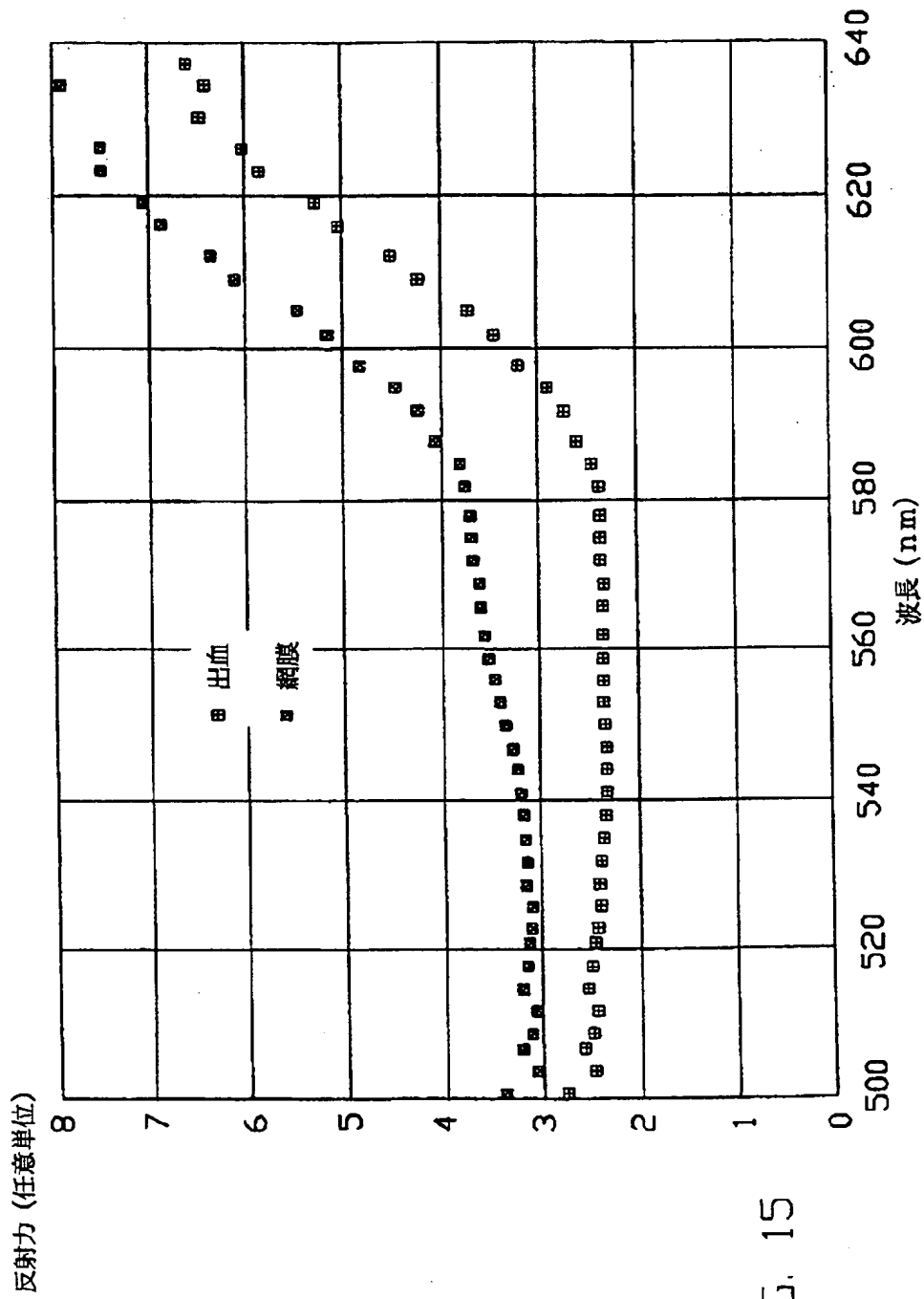


FIG. 15

【図20】

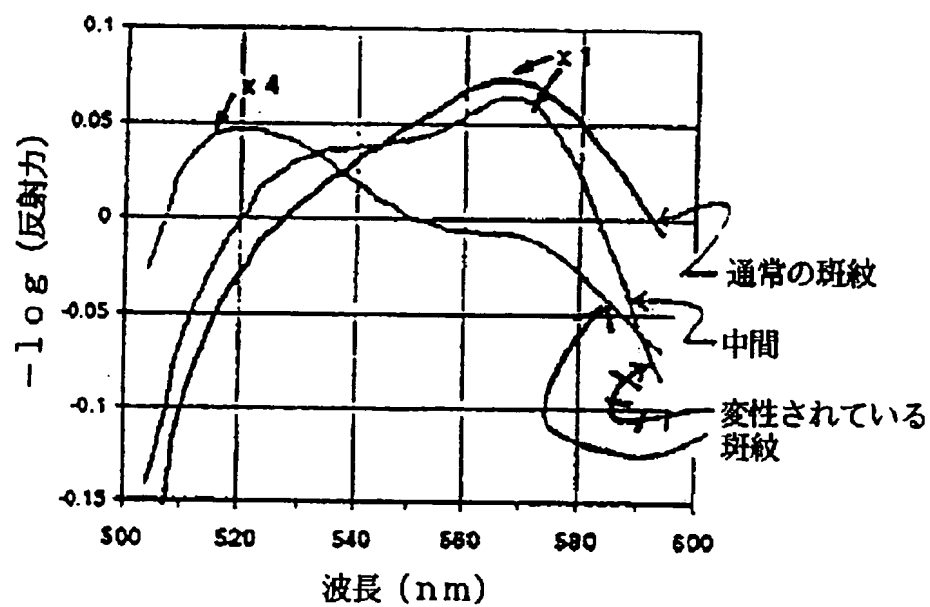
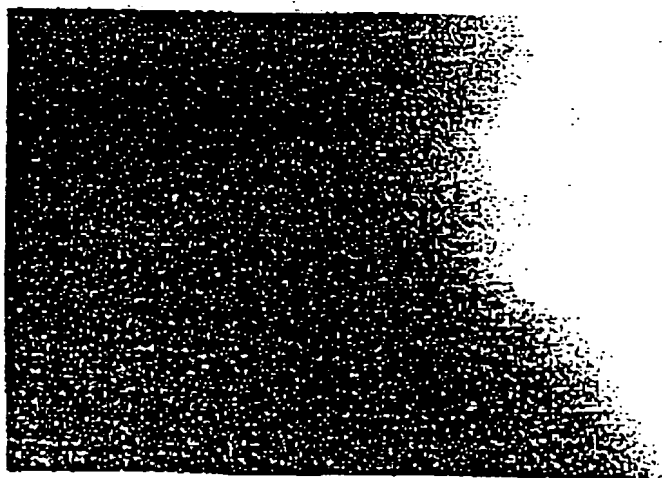


Fig. 16

【図21】

FIG. 17



【図22】

FIG. 18a



RGB画像

FIG. 18b



610 nm

FIG. 18a



564 nm

FIG. 18b



ヘモグロビン濃度

【図23】

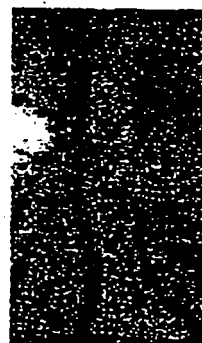
FIG. 19a



FIG. 19b



FIG. 19c



RGB画像

610nm

564nm

FIG. 19d



FIG. 19e



画像のカギ

【図24】

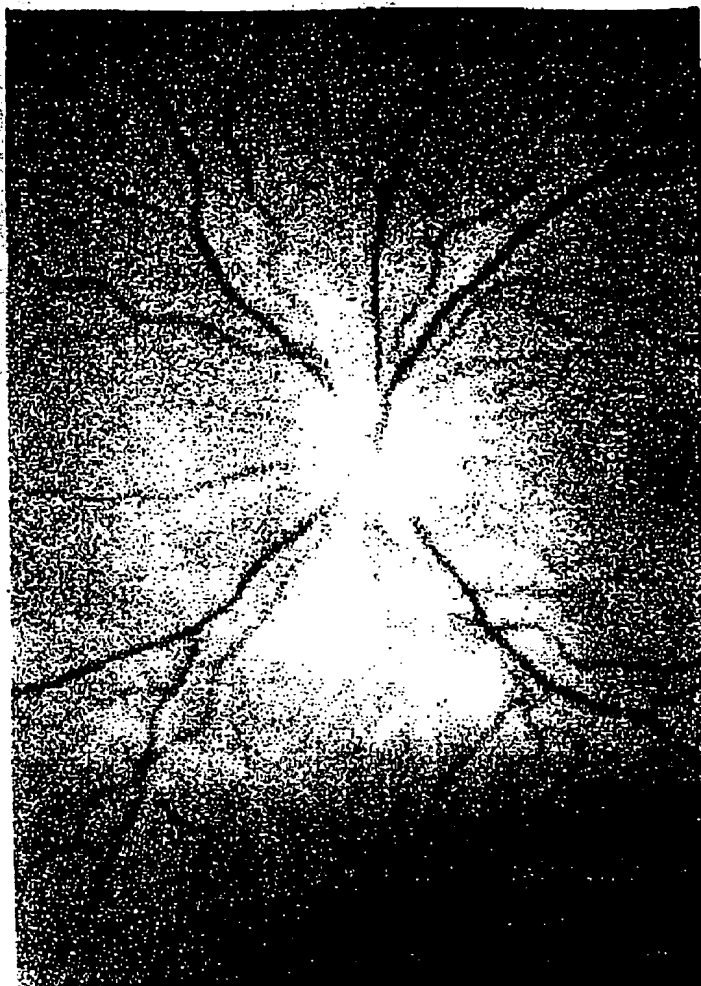
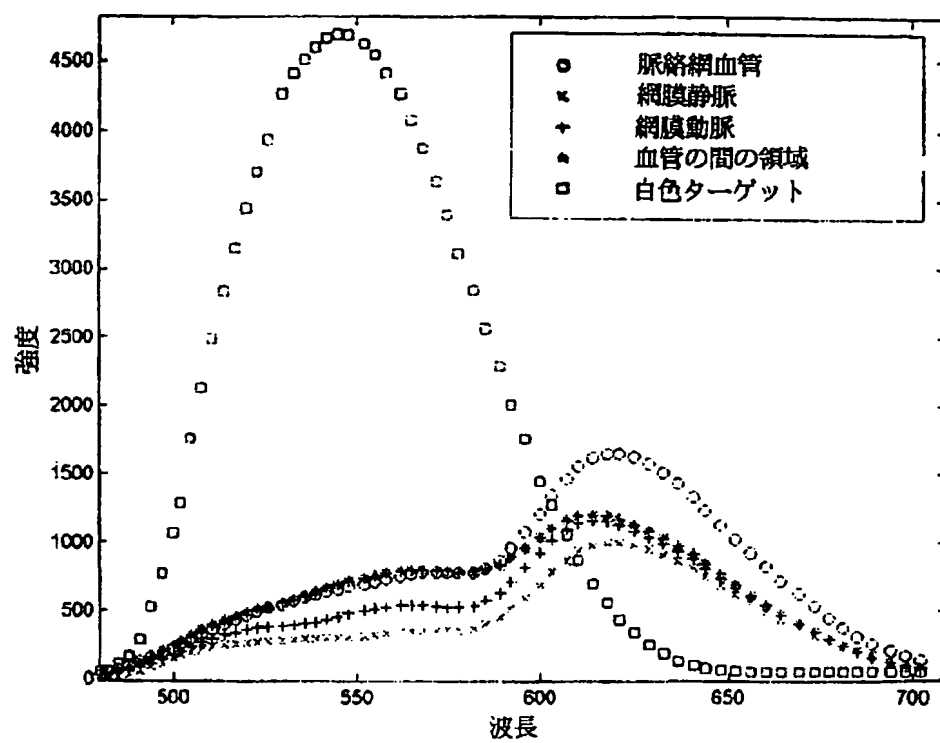


FIG. 20



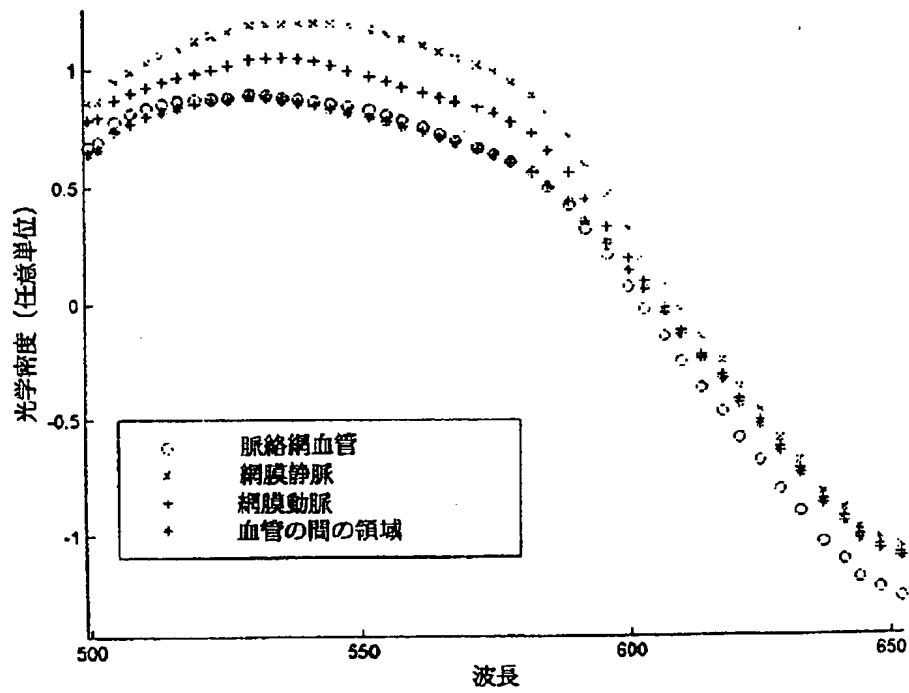
【図25】

FIG. 21



【図26】

FIG. 22



【図27】

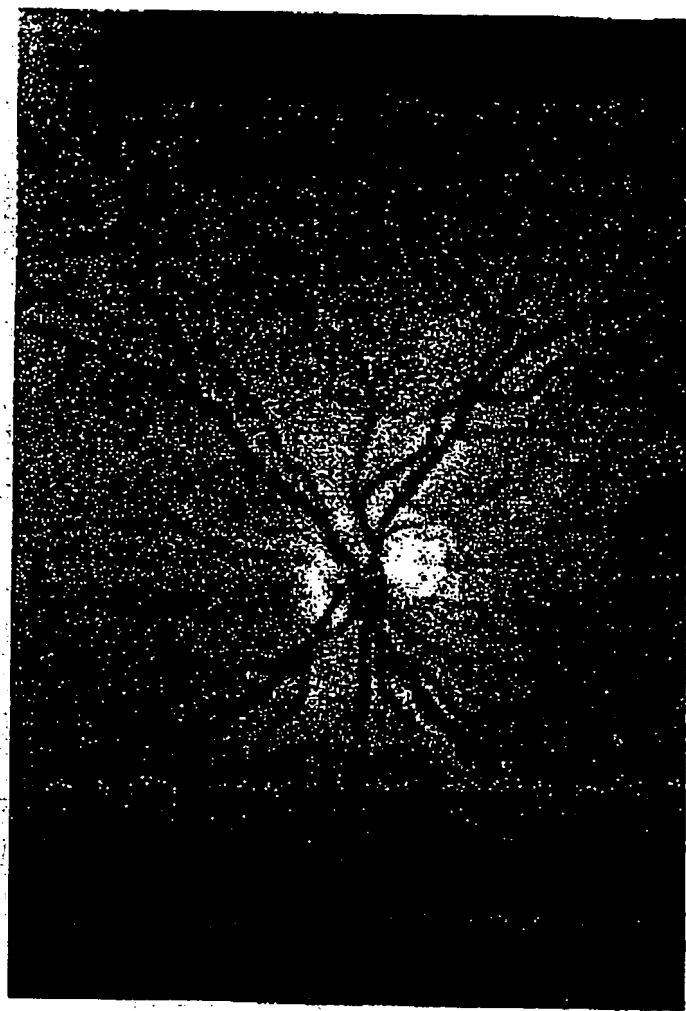


FIG. 23

【図28】

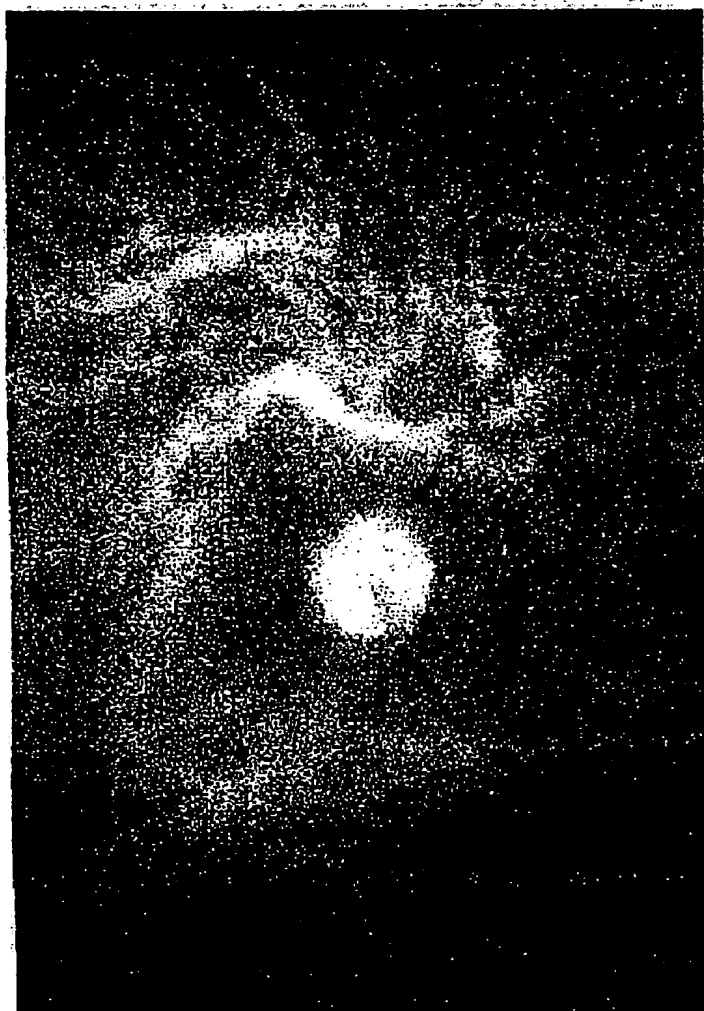


FIG. 24

【図29】

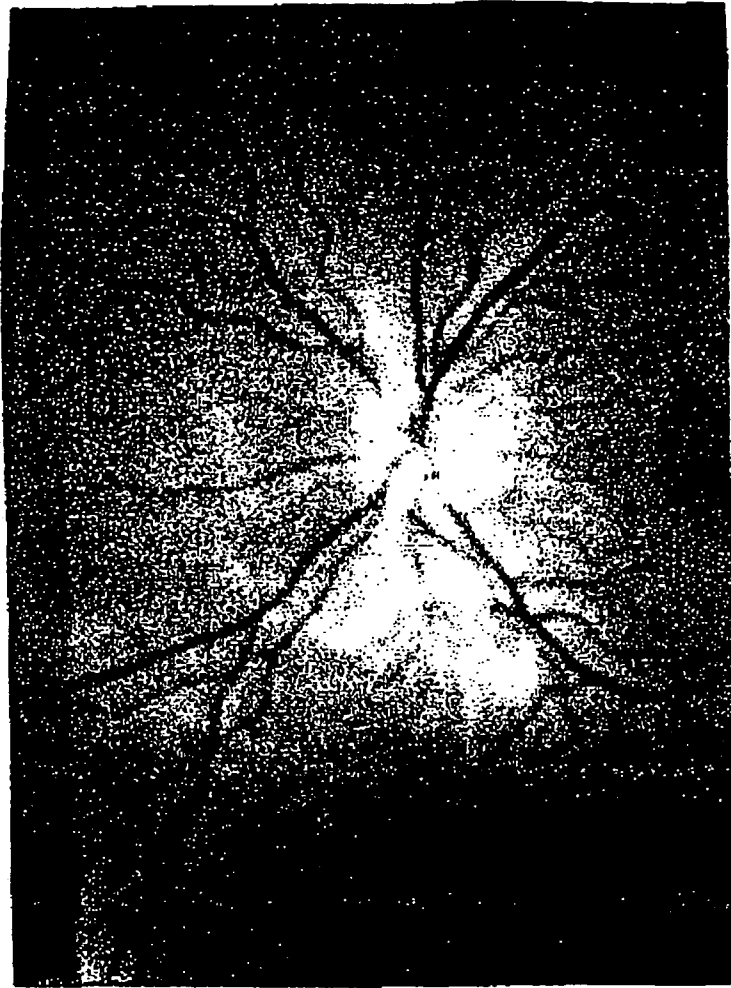


FIG. 25

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/20442

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>																				
IPC(6) : A61B 5/05 US CL : 600/407 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>																				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/407, 473, 475, 476, 477, 310, 318; 356/346, 345																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE																				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X, P	US 5,784,162 A (CABIB et al.) 21 July 1998, see entire document.	1-37																		
X, P	US 5,787,890 A (REITER et al.) 04 August 1998, see entire document.	17, 36																		
A	US 5,539,517 A (CABIB et al.) 23 July 1996.	1-37																		
A	US 5,109,276 A (NUDELMAN et al.) 28 April 1992.	1-37																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>* T</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>* A</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>* X</td> </tr> <tr> <td>* B</td> <td>earliest document published on or after the international filing date</td> <td>* Y</td> </tr> <tr> <td>* L</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>* A</td> </tr> <tr> <td>* O</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>* P</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	* T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	* A	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* X	* B	earliest document published on or after the international filing date	* Y	* L	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* A	* O	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		* P	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
* Special categories of cited documents:	* T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																		
* A	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* X																		
* B	earliest document published on or after the international filing date	* Y																		
* L	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* A																		
* O	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																			
* P	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																			
Date of the actual completion of the international search 05 MARCH 1999		Date of mailing of the international search report 19 MAR 1999																		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer: BRIAN L. CASLER Telephone No. (703) 306-3490																		

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)\*

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 バックワルド ロバート エー  
イスラエル ラマト イシャイ 30095  
ハダガン ストリート